Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin
ehem. Direktor: Prof. Dr. med. Karl Julius Ullrich

Intrazelluläre Messungen über die Signalverarbeitung durch Vorderhornzellen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klaus-Dieter Kossow
aus Stolzenau, Kreis Nienburg

1968

Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin
ehem. Direktor: Prof. Dr. med. Karl Julius Ullrich

Intrazelluläre Messungen über die Signalverarbeitung durch Vorderhornzellen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klaus-Dieter Kossow
aus Stolzenau, Kreis Nienburg

Dekan : Professor Dr.med. Hans Wolfgang S p i e r

Referent : Priv.Doz. Dr.med. Otto - Joachim G r ü s s e r

Korreferent : Professor Dr. med. Helmut S e l b a c h

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 11. Oktober 1968

Meinen lieben Eltern

und

meinem verehrtem Lehrer

Herrn Priv. Doz. Dr. med.

Otto-Joachim Grüsser

in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

(Gliederung)

I. Einleitung:

A. Die Neurontheorie und die Vorstellungen von Erregung und Hemmung bis zum Beginn des 20. Jahrhunderts.

B. Das Konzept der Synapse (SHERRINGTON).

C. Der Eigenreflex (P. HOFFMANN).

D. Zentraler Erregungs- und Hemmungszustand und deren Summation.

E. Die intrazellulär abgeleiteten postsynaptischen Potentiale und ihre Summation.

II. Die moderne Neurontheorie

III. Anatomische Grundlagen

IV. Methodik der Versuche

A. Narkose und Präparation.

B. Beschreibung der Reizapparatur.

C. Beschreibung der Ableit- und Registriereinrichtungen.

D. Auswertung der Meßergebnisse.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552710_0014

V. Ergebnisse

A. Versuchsmaterial.

B 1. Summation von EPSPs bei Reizung peripherer Muskelnerven.

B 2. Summation von EPSPs bei Hinterwurzelreizung.

B 3. Summation von EPSPs bei Hinterwurzelreizung kombiniert mit Intraspinalreizung.

C. Summation von IPSPs bei Hinterwurzelreizung.

D. Summation von IPSP und EPSP bei Hinterwurzelreizung.

E. Summation eines überschwelligen konditionierenden EPSP mit einem unterschwelligen Test-EPSP.

VI. Diskussion

A. Kritik der Methodik.

B. Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Autoren.

C. Theorien und Hypothesen zur Signalverarbeitung an Nervenzellen.

D. Ungelöste Probleme der Signalverarbeitung an Nervenzellen.

VII. Zusammenfassung

VIII. Literaturverzeichnis

I. Einleitung:

Lebewesen besitzen Systeme, welche Signale aus der Umwelt aufnehmen, verarbeiten und darauf motorisch reagieren. Bei den höheren Tieren ist das Nervensystem auf diese Aufgabe spezialisiert. Es bewältigt sie durch ein differenziertes neuronales Netzwerk mit einem mannigfachen Wechselspiel von Erregung und Hemmung. In den Einheiten dieses Systems, den Nervenzellen, werden Erregung und Hemmung nach bestimmten Gesetzen verarbeitet.

Die Elektronik und die moderne Neurophysiologie haben Geräte entwickelt, mit denen man Messungen der Membranpotentialänderungen an einzelnen Nervenzellen vornehmen kann. Dadurch erhalten wir Hinweise über Vorgänge, die sich bei der Summation von Erregung und Hemmung in den Bauelementen des Nervensystems ereignen.

Ist die Arbeitsweise der Nervenzelle bekannt, so kann sie im elektronischen Modell abgebildet werden.

Bis jetzt ist nicht genau geklärt, wie die Nervenzelle verschiedene an ihrer Oberfläche gleichzeitig eintreffende Signale verarbeitet. Es sind jedoch schon Modelle von Nervenzellen gebaut worden, denen neurophysiologische Befunde zugrunde liegen. Für diese Modelle wird angenommen, daß die Nervenzelle die an ihren Eingängen ankommenden Signale nach den Gesetzen der algebraischen Summation verarbeitet.

Es ist Gegenstand dieser Arbeit, durch intrazelluläre Messungen an Motoneuronen des lumbosacralen Katzenrückenmarkes zu prüfen, wie die Signalverarbeitung an diesen Nervenzellen erfolgt, und ob für die Summation verschiedener Signale Linearität gilt oder nicht. Es wird dabei sowohl die Summation von erregenden wie auch von hemmenden Membranprozessen dargestellt.

Vor der Beschreibung eigener neurophysiologischer Ergebnisse soll ein historischer Abriß die Entwicklung unserer Fragestellung in einen größeren Zusammenhang stellen:

A Die Neurontheorie und die Vorstellungen von Erregung und Hemmung bis zum Beginn des 20. Jahrhunderts.

Bis gegen Ende des vorigen Jahrhunderts sah man das Nervensystem als ein Geflecht an, in dem die Nervenzellen Knotenpunkte bilden, welche durch stark verzweigte in das Protoplasma anderer Zellen übergehende Zellfortsätze miteinander verbunden sind. Diese Vorstellung wurde angezweifelt, als HIS (1886, 1889) die Entwicklung der Nervenzelle aus den Neuroblasten des embryonalen Markes beschrieb und ihre genetische Einheit zeigte.

FOREL (1887) sah, daß die Nervenzellen unabhängig von benachbarten Nervenzellen selektiv atrophieren. Sie erwiesen sich damit auch als trophische Einheit, so daß WALDEYER (1891) die morphologische Einheit der Nervenzelle postulierte und die Neurontheorie aufstellte. Auch RAMON y CAJAL (1909) war es gelungen, lichtmikroskopisch einige Nervenzellen bis in ihre feinsten Verzweigungen zu verfolgen. Es ist sein Lebenswerk, daß die Neurontheorie schon nicht mehr angezweifelt wurde, als vor ca. 15 Jahren die Kontaktstellen zwischen den Nervenzellen, die Synapsen, elektronenoptisch gezeigt werden konnten. Damit war die Grundlage für das 4. Postulat der Neuronentheorie gelegt: die funktionelle Einheit des Neurons, die erst viele Jahre später durch mikroelektrophysiologische Messungen exakt bewiesen wurde.

Schon lange vor der Neuronentheorie war diskutiert worden, daß sich im Nervensystem und in der Muskulatur nicht nur erregende sondern auch hemmende Prozesse abspielen.

So beschrieb zum Beispiel DESCARTES (1662/1677) in "De Homine" die Arbeitsweise der Augenmuskulatur, wobei er einen Antagonismus zwischen dem Musculus rectus lateralis und M. r. medialis diskutierte. DESCARTES stellte sich vor, daß M. rectus lateralis und M. rectus medialis durch Kanäle verbunden sind, die ihrerseits Verbindung zum Gehirn haben. Die Kontraktion der Muskeln wird durch "Lebensgeist" bewirkt, der in den mit Ventilen versehenen Kanälen vom Gehirn in den Muskel und von einem Muskel in den anderen fließen kann. Der Musculus rectus lateralis kontrahiert sich durch Einstrom von "Lebensgeist", welcher dem Musculus rectus medialis entweicht und umgekehrt, so daß ein Muskel mangels Lebensgeist erschlafft, während der andere sich - von ihm erfüllt - kontrahiert. Hier wurde am Beispiel der Augenmuskulatur das Wechselspiel von Erregung und Hemmung beschrieben.

Erst um die Mitte des vorigen Jahrhunderts begannen die Physiologen, sich näher mit Hemmungsvorgängen zu befassen. Das Wissen darüber aus der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts basiert auf Untersuchungen an Muskelreflexen, die durch elektrische und mechanische Reize ausgelöst wurden. Reiz- und Reizantwort wurden mit dem mechanischen Kymographen registriert. WUNDT schrieb 1902 über die Ergebnisse dieser Forschungen:

"Den die Erregbarkeit der centralen Elemente steigernden Einflüssen stehen hemmende gegenüber. Die Thatsache, die auf diese hemmenden Wirkungen zuerst Aufmerksamkeit lenkte, besteht in der seit langer Zeit schon bekannten Reflexerregbarkeit des Rückenmarkes nach Abtragung des Gehirns. Von ihr ausgehend fand SETSCHENOW (1863), daß die Reizung gewisser Hirntheile, des Thalamus, der Zweihügel und der Medulla oblongata beim Frosche den Eintritt der Reflexe aufhebt oder verzögert. Er war deshalb geneigt anzunehmen, die Function der Hemmung sei auf bestimmte Centralgebiete beschränkt. Indem sich aber weiterhin zeigte, daß auch die Reizung sensibler Nerven sowie der sensorischen Rückenmarksstränge denselben Effekt hervorbringen (HERZEN 1864, SETSCHENOW 1868)

wurde diese Hypothese genöthigt, fast über das ganze Cerebrospinalorgan die Verbreitung solcher specifischer Hemmcentren auszudehnen. Wenn jede sensorische Erregung durch die Reizung eines beliebigen anderen sensorischen Elementes gehemmt werden kann, so erhält, wie schon GOLTZ 1869 mit Recht bemerkte, das Gebiet der Hemmung eine ebenso große Ausdehnung wie das der sensorischen Erregung, und die Annahme specifischer Hemmcentren wird von selbst beseitigt. Obgleich aber jede mögliche Empfindungsreizung, mag sie andere sensible Nerven oder sensible Centralteile treffen, eine im Ablauf befindliche Reflexerregung hemmen kann, so tritt dies doch keineswegs unter allen Umständen ein, sondern es kann auch umgekehrt die hinzutretende Reizung den Reflex verstärken, ähnlich wie dies dann immer geschieht, wenn etwa in einer motorischen Faser oder auch in einem motorischen Centralgebiet zwei Erregungen zusammentreffen. Bezeichnen wir ganz allgemein das Zusammentreffen zweier Reizungen im selben Centralgebiet als eine Interferenz der Reizungen, so ist nämlich das Ergebnis einer solchen Interferenz abhängig:

1.) von dem Stadium, in welchem sich die eine Erregung befindet, wenn die andere beginnt: ist die durch die erstere ausgelöste Muskelzuckung noch im Ablauf begriffen oder eben erst abgelaufen, so findet man in der Regel eine Verstärkung der Reizungen; hat dagegen die eine Reizung längere Zeit schon bestanden, so wird die hinzutretende zweite leichter gehemmt;

2.) von der Stärke der Reize: starke Interferenzreize hemmen eine bestimmte Reflexerregung leichter als schwache, ja zuweilen wirken starke Reize auf die nämliche Erregung hemmend, die durch schwache verstärkt wird;

3.) von dem räumlichen Verhältnis der gereizten Nervenfasern: solche sensible Fasern, die in gleicher Höhe und auf derselben Seite des Rückenmarkes eintreten, also ursprünglich ein und demselben Nervenstamm angehören, bewirken eine weit schwächere Hemmung, beziehentlich leichter eine verstärkte Erregung, als solche, die auf verschiedenen Seiten oder in verschiedener Höhe eintreten. Endlich ist

4.) der Zustand des Zentralorgans von Einfluß: je mehr die normale Leistungsfähigkeit erhalten blieb, um so sicherer darf man unter sonst geeigneten Bedingungen Hemmung der Reflexe erwarten."

1897 fanden HERING und SHERRINGTON, daß die "Zunahme des Tonus einer bestimmten Muskelgruppe regelmäßig die Abnahme der Spannung in ihrem Antagonisten zur Folge hat." Der Muskeltonus war als Folge der Erregung des motorischen Nerven bekannt, also bedeutete dieser Befund, daß bei verstärkter Erregung der Beugemuskeln eine verminderte Erregung der Strecker stattfindet. Folglich ist bei stärkerem Tonus der Strecker die Erregung der Beuger voraussagbar kleiner und umgekehrt. Damit war das Prinzip der reziproken Innervation gefunden. Wie hierbei das Gleichgewicht von Erregung und Hemmung für längere Zeit zentral eingestellt wird, blieb unbekannt.

B Das Konzept der Synapse (SHERRINGTON)

Im Jahre 1906 veröffentlichte SHERRINGTON das erste ausführliche Werk über die integrative Funktion des Nervensystems. Er schloß zum großen Teil von Ergebnissen bei Untersuchungen an peripheren Reflexbögen auf die nicht direkt zugänglichen zentralen Funktionen.

Als Grundvorgang der "integrative action" des Zentralnervensystems nahm SHERRINGTON den "simple reflex" (einfachen Reflex) an, der die kleinste Funktionseinheit darstellen soll, die Reiz und Reizantwort koordinieren kann. Alle komplizierteren Integrationsaufgaben bewältigt das Nervensystem durch "compound reflexes" (zusammengesetzte Reflexe), welche SHERRINGTON sich aus einer Vielzahl von "einfachen Reflexen" aufgebaut dachte. Ein peripherer "einfacher Reflexbogen" besteht aus dem Rezeptor, Leitungsstrecke durchs Zentrum und aus dem Erfolgsorgan (Effektor). Vergleicht man die Signalleitung in einem peripheren Nerven mit derjenigen im ganzen Reflexbogen, so ergeben sich folgende Unterschiede, bei denen

SHERRINGTON zunächst noch keine Differenzierung zwischen "Eigenreflexen" und "Fremdreflexen" vorgenommen hat (siehe unten):

1.) langsamere Leitungsgeschwindigkeit im Reflexbogen,

2.) im Reflexbogen weniger enge Beziehungen zwischen Ende des Reizes und Ende der Reizantwort; der Reflexbogen zeigt eine Nachentladung,

3.) im Reflexbogen weniger enge Beziehung zwischen dem Rhythmus einer Reizserie und dem Rhythmus der Reizantwort, und ebenso

4.) zwischen der Reizstärke und der Stärke der Reizantwort,

5.) der Reflexbogen setzt einem einzigen Reiz einen Widerstand entgegen, der durch eine Serie von Reizen beseitigt werden kann (zeitliche Summationsfähigkeit),

6.) er leitet nur in einer Richtung,

7.) er ermüdet leichter als der periphere Nerv,

8.) sein Reizschwellenwert ist variabel,

9.) Bahnung, Hemmung und Schockanfälligkeit finden sich in stärkerem Maße im Reflexbogen als im peripheren Nerven.

10.) Der Reflexbogen ist ebenso stärker anfällig gegen Ischämie und gegen Gifte.

Diese Unterschiede wurden von SHERRINGTON auf jenen Teil des Reflexbogens zurückgeführt, welcher in der grauen Substanz liegt, also die Nervenzellen des Rückenmarkes mit ihren kürzeren Ausläufern. Daraus folgt, daß jeder Reflexbogen aus mindestens zwei Nervenzellen besteht, der afferenten und der efferenten Nervenzelle.

Da nach der damals schon bekannten Neuronentheorie die Nervenzelle eine Einheit darstellt, muß die Erregung von einer Zelle auf die andere übertragen werden. Die Verbindungs-

stellen, an denen das geschieht, wurden von FOSTER und SHERRINGTON (1897) Synapsen genannt. Wenn die Leitungszeit im Reflexbogen von der Zeit subtrahiert wird, welche die Erregung in einem peripheren Nerven gleicher Länge gebraucht hätte, ergibt sich als Differenz die zentrale Überleitungszeit. SHERRINGTON vermutete, daß sie nötig ist, um eine Erregung an der Synapse vom Neuriten einer Zelle auf das Zellsoma der anderen zu übertragen.

Am Nerven kommt eine räumliche Summation von Reizen praktisch nicht vor, während sie im Reflexbogen schon seit SETSCHENOW (1863, 1864, 1865) bekannt war. Diese Summation erfolgt nach SHERRINGTON wahrscheinlich an den Synapsen.

Bei einigen Reflexen folgt dem Erregungszustand, in welchem der Muskel sich kontrahiert, eine Hemmungsphase, in welcher der Muskel nicht mehr zur Kontraktion gebracht werden kann. Diese sogenannte Refraktärphase ist ein Zustand zentraler Hemmung, denn durch direkte elektrische Reizung läßt sich während dieser Hemmungsphase noch eine Muskelzuckung auslösen. Nach einer bestimmten Zeit geht die Hemmung wieder in eine Erregung über, wenn der Reiz andauert. So werden bei diesen Reflexen, etwa dem Kratzreflex, in den entsprechenden motorischen Vorderhornzellen successive Erregung und Hemmung ausgelöst. Demgegenüber werden bei der reziproken Innervation Erregung und Hemmung simultan eingestellt.

Erregungs- und Hemmungszustand müssen nach SHERRINGTON zentral gesteuert sein, denn ein Muskel kann durch elektrische Reizung des Rückenmarkes je nach Lokalisation der Reizelektrode zur Kontraktion oder zur Erschlaffung gebracht werden.
Zentraler Erregungs- und Hemmungszustand werden, wie SHERRINGTON schon 1906 vermutete, durch erregende und hemmende Synapsen hervorgerufen. Da viele Synapsen an der Oberfläche einer Nervenzelle sitzen, wurde die Nervenzellmembran als der Ort angesehen, an dem Erregung und Hemmung im Zentralnervensystem integriert werden. Mit diesen Hypothesen begann die Physiologie der Synapse. Sie wurde in den folgenden Jahr-

zehnten in England durch die Schule von SHERRINGTON und in Deutschland durch P. HOFFMANN maßgeblich gefördert.

RAMON y CAJAL zeigte den Sitz der Synapsen an der Oberfläche der Nervenzellen, indem er die synaptischen Endknöpfe (boutons terminaux) histologisch sichtbar machte. Hemmende und erregende Synapsen ließen sich aber morphologisch nicht differenzieren, da die an der Oberfläche der Zelle sitzenden Endknöpfe meist von gleicher Struktur sind, wenn sie auch von Fasern zahlreicher Nervenzellen gebildet werden.

Strukturell erfolgt die Koordination im Nervensystem durch Konvergenz und Divergenz der Zellausläufer auf andere Zellen. Funktionell geschieht sie durch Aktionsstromimpulse, welche nach Reizung eines Rezeptors bei Überschreiten einer Schwellenreizstärke nach der Alles- oder Nichts-Regel ADRIAN (1922) entstehen, sich entlang den Nervenfasern fortpflanzen und hemmend oder erregend an den synaptischen Kontakten wirken. Der eigentliche synaptische Prozeß war zunächst unbekannt. Seit SHERRINGTON (1906) wußte man, daß er mehr Zeit benötigt als die Nervenleitung. Diese zentrale Überleitungszeit nimmt mit zunehmender Reizstärke ab, wenn man eine Muskelzuckung durch Hautreizung auslöst, jedoch kann eine Serie unterschwelliger Reize, von denen jeder allein keine Zuckung bewirkt, zur Reflexantwort führen.

C Der Eigenreflex (P. HOFFMANN)

Den durch Summation auslösbaren Reflexen, deren Rezeptoren nicht im Erfolgsorgan (Muskel) liegen und die daher später "Fremdreflexe" genannt wurden, stellte P. HOFFMANN (1922/24) die Eigenreflexe gegenüber, die bei Muskeldehnung entstehen: Der Eigenreflex kann nicht durch eine Serie unterschwelliger Reize hervorgerufen werden. Er entsteht also nicht durch Summation suczessiver Reize. Die zentrale Überleitungszeit ist beim Eigenreflex im Gegensatz zum Fremdreflex nicht abhängig von der Reizstärke. (Bei der Genauigkeit der damals verwendeten Methoden!) Sie ist noch kürzer als die Zeit,

welche bei Reizung des peripheren Nerven bis zum Beginn des Muskelaktionsstromes verstreicht. P. HOFFMANN (1922/24) vermutete deshalb eine Parallele zwischen den Vorgängen bei der Impulsleitung vom Nerven auf den Muskel und der im Reflexzentrum. Er forderte für den Eigenreflexbogen zwei Neurone, während er für die "simple reflexes" von SHERRINGTON mehr als zwei Neurone im Reflexbogen annahm. Erst die Entdeckung des Eigenreflexes brachte also den experimentellen Nachweis des "einfachen Reflexes", den SHERRINGTON (1906) postulierte.

Alle zentralen Synapsen, die im Eigenreflexbogen vorkommen, endigen an der motorischen Vorderhornzelle. Sie ist also als Substrat für Untersuchungen über die Synapsenphysiologie besonders geeignet, denn die Beziehungen zwischen der afferenten, sensiblen Erregung durch Muskeldehnung und dem efferenten Aktionsstrom des motorischen Nerven lassen Schlüsse auf die Funktion der Synapsen am Motoneuron zu. Voraussetzung für die Prüfung dieses Konzeptes von P. HOFFMANN war eine verfeinerte Registriertechnik.

D Zentraler Erregungs- und Hemmungszustand und deren Summation.

In England befaßte sich die Sherrington'sche Schule ebenfalls mit der Synapsenphysiologie. R. S. CREED, D. DENNY-BROWN, I.C. ECCLES, E.G.T. LIDDEL und C.S. SHERRINGTON haben 1932 in ihrem Buch "Reflex Activity of the Spinal Cord" eine Zusammenfassung ihrer Untersuchungen am Beugereflex veröffentlicht. In diesen Untersuchungen wurden zwei verschiedene afferente Nerven unterschwellig gereizt, so daß ein einzelner Reiz keinen Reflex auslöste; zwei simultane Reize jedoch eine Reizantwort ergaben. Bei zeitlicher Verzögerung der beiden Reize wurde die Reflexantwort mit wachsendem Reizintervall immer kleiner, bis sie schließlich nicht mehr meßbar war. SHERRINGTON und Mitarbeiter wählten zur Deutung dieses Befundes die einfachste der möglichen Hypothesen: der erste Reiz löst im afferenten Nerven eine Impulssalve aus, die an den Nervenzellen die unterschwellige Erregung so steigert, daß

der zweite Reiz zur Reflexerregung führt. Deshalb wird der erste Reiz als bedingender oder konditionierender Reiz (= conditioning volley) bezeichnet. Er bewirkt zentral einen Erregungszustand (central excitatory state = c.e.s.), der durch den zweiten Reiz so stark wächst, daß ein Reflex ausgelöst wird.

Der zweite Reiz wird Testreiz (= testing volley) genannt, weil er die Wirkung des konditionierenden Reizes demonstriert. Bleibt er aus, so klingt der c.e.s. in etwa 10 bis 20 mec. ab.

Es wurde festgestellt, daß bei überschwelligem konditionierenden und Testreiz die Latenzzeit für den Testreflex mit abnehmendem Reizintervall immer kürzer wird.

Da sich die Leitungsgeschwindigkeit im Nerven nicht ändert, wird diese Zeitersparnis auf eine Verkürzung der "Synapsenzeit" zurückgeführt. Es ist dies die Zeit, welche die afferente erregende Salve benötigt, um den c.e.s. soweit zu erhöhen, daß die Schwelle für eine weitergeleitete Aktivierung der motorischen Vorderhornzelle überschritten wird.

Ein antidrom die Vorderhornzellen erreichender Impuls löscht den c.e.s. aus. Da der antidrome Impuls sich entlang der Zellmembran fortpflanzt, also jenen Teil der Zelle erreicht, an dem die Synapsen sitzen, ist diese für das Entstehen des c.e.s. und seine Eigenschaften verantwortlich. Diese Eigenschaften erklärten SHERRINGTON und Mitarbeiter analog zur Membrantheorie der Nervenleitung von BERNSTEIN (1910): Der lokale Erregungszustand ist eine Teildepolarisation der Membran, welche den Axonzylinder der Nervenfaser umgibt; ebenso ist der zentrale Erregungszustand eine Depolarisation jener Teile der Motoneuronmembran, an denen erregende Impulse einwirken, der mit Synapsen besetzten Soma- und Dendritenmembran. Durch die Summation der Wirkung zahlreicher erregender Impulse, die an verschiedenen Synapsen das gleiche Neuron erreichen, wird der zentrale Erregungszustand bestimmt.

Auch zentrale Hemmungsphänomene wurden untersucht. Bei der quantitativen Analyse des Beugereflexes ergab sich durch Reizung kontralateraler Afferenzen eine Abschwächung. Der kontralaterale konditionierende Reiz bewirkt also einen zentralen Hemmungszustand, welcher nach mehr als 50 msec. Dauer abklingt. Dieser "central inhibitory state" = c.i.s. kann im Gegensatz zum c.e.s. nicht durch antidrome Impulse gelöscht werden. Er kann länger anhalten, wenn mehrere hemmende konditionierende Reize zeitlich summiert werden.

Der c.i.s. konnte durch SHERRINGTON und Mitarbeiter noch nicht verbindlich interpretiert werden, da man nur indirekten Zugang zu den Vorgängen an der Motoneuronmembran hatte. SHERRINGTON äußerte sich hypothetisch: "Er (der c.i.s.) erhält vielleicht seine letzte Erklärung durch die physikalische Chemie und zwar als Stabilisierung einer Oberflächenmembran. Sicher ist, daß Hemmung unabhängig von und entgegengesetzt zu Erregung vorkommen kann." SHERRINGTON vermutete also, daß der zentrale Erregungszustand in einer "Labilisierung", der Hemmungszustand in einer "Stabilisierung" der Membran besteht, die in ihrem Ausmaß durch die Anzahl der aktivierten hemmenden und erregenden Synapsen variiert werden. SHERRINGTON's Arbeitsgruppe fand Anhaltspunkte dafür, daß die Summation von Erregung und Hemmung bei der reziproken Innervation einfach algebraisch erfolgt.

Diese wichtigen Hypothesen über die Funktion des Zentralnervensystems konnten erst einer Prüfung unterzogen werden, als die intrazelluläre Ableitetechnik direkte Messungen an den Motoneuronmembranen ermöglichte.

E Die intrazellulär abgeleiteten postsynaptischen Potentiale und ihre Summation.

Über die Resultate der intrazellulären Messungen und ihre Bedeutung für die Frage nach den Gesetzen der Integration im Nervensystem ist in Monographien von ECCLES (1957, 1964) und in Übersichtsreferaten von GRÜSSER und GRÜSSER-CORNEHLS

(1964), sowie BULLOCK und HORRIDGE (1965) berichtet worden. Die wichtigsten Ergebnisse seien kurz wiedergegeben:

Das Motoneuron der Katze hat gegen den "Extrazellulärraum" ein Membranpotential von ca. - 70 mV. Dieses Potential wird durch einen energieverbrauchenden Stoffwechselprozeß aufrecht erhalten, welcher gegen den elektrischen Gradienten und gegen das Konzentrationsgefälle an der Nervenzellmembran Arbeit leistet ("Na^+- und K^+-Pumpe").

Trifft an einer excitatorischen Synapse ein afferentes Signal ein, so gibt diese einen Stoff ab, welcher die Leitfähigkeit der postsynaptischen Membran für Ionen mit großem Hydratationsradius erhöht. Daraus resultiert ein Strom von Na-Ionen entlang dem elektrochemischen Gradienten zelleinwärts, welcher in seiner Stärke von der Menge und in seinem Zeitverlauf von der Wirkungsdauer des freigesetzten Überträgerstoffes abhängig ist. Er bewirkt eine Depolarisierung der Membran, deren Zeitverlauf und Spannung von Stromstärke und -dauer sowie von der Membranzeitkonstante bestimmt wird.

Wenn während der Dauer dieses depolarisierenden Potentials suczessiv und simultan noch andere erregende Synapsen aktiviert werden, so summieren sich die Potentiale an der Somamembran und lösen, wenn sie einen Schwellenwert erreichen, eine Alles- oder Nichts-Entladung der Somamembran und des initialen Segmentes aus. Dieser Impuls verläßt als efferentes Signal die Zelle. Man nennt die durch erregende Synapsen ausgelöste Depolarisation das exzitatorische postsynaptische Potential (= EPSP). Es repräsentiert die unterschwellige Erregung auf der Ebene der Zellmembran.

Trifft an einer hemmenden Synapse ein afferenter Impuls ein, so bewirkt der dadurch freigesetzte Überträgerstoff an der postsynaptischen Membran eine Leitfähigkeitsänderung für Ionen mit kleinem Hydratationsradius. Es resultiert ein Ionenstrom entlang dem elektrochemischen Gradienten für Cl^- und K^+-Ionen, welcher in Abhängigkeit von seiner Stärke,

Dauer und der Membranzeitkonstante die Membran vorübergehend hyperpolarisiert. Dadurch sinkt die Wahrscheinlichkeit, daß erregende Afferenzen eine Depolarisation bis zur Impulsentladung bewirken. Man nennt den Hyperpolarisationseffekt hemmender Synapsen deshalb das inhibitorische postsynaptische Potential (= IPSP). Es ist Ausdruck der Hemmung auf der Ebene der Nervenzellmembran.

EPSP und IPSP stellen einen entgegengesetzten Vorgang dar, sie können sich summieren. Dadurch werden afferente Signale auf der Ebene der Nervenzellmembran integriert.

Für diesen Integrationsprozeß ist bei Reizung monosynaptischer afferenter erregender Kanäle algebraische Summation angegeben worden (FADIGA und BROCKHART 1962, ECCLES 1964).

Bei Überlagerung von EPSPs und IPSPs wurden am Motoneuron der Katze nichtlineare Funktionen beschrieben. (ECCLES 1957, GRÜSSER und GRÜSSER-CORNEHLS 1964, BRAVO-REY, LAUFER und GRÜSSER 1964, GRÜSSER und KOSSOW 1964, KOSSOW, REITER und GRÜSSER 1964, KOSSOW, GRÜSSER und BRAVO-REY 1965, BRAVO-REY, GRÜSSER und KOSSOW 1965).

Die Summation von IPSPs wurde von ECCLES (1957, 1964) von GRÜSSER und GRÜSSER-CORNEHLS (1964) sowie GRÜSSER und BRAVO-REY (1964) und GRÜSSER und KOSSOW (1964) beschrieben. Dabei ergaben sich Differenzen weniger im Bezug auf die Befunde als bei deren Interpretation:
ECCLES vertritt die Ansicht, daß Hemmung durch Interneurone, die einen hemmenden Transmitter ausschütten, zustande kommt, welche Synapsen am Motoneuron besitzen. Die Annahme monosynaptisch ausgelöster IPSPs wird damit unmöglich. GRÜSSER diskutiert Synapsen an der Membran des Motoneurons, an welchen die Hemmung durch einen spezifischen postsynaptischen Transmitterrezeptor determiniert wird, der den gleichen Transmitter (Acetylcholin) bindet wie die erregenden Synapsen.

Eine Beschreibung postsynaptischer Summationsphänomene bei Invertebraten findet sich bei BULLOCK und HORRIDGE (1965).

Bei der Nachbildung der Summation von hemmenden und erregenden afferenten Signalen durch elektronische Neuronmodelle wurde im mathematischen Ansatz bis vor kurzem Linearität angenommen (KÜPFMÜLLER und JENIK 1961). Erst jetzt werden bei solchen Modellen auch nichtlineare Membraneigenschaften berücksichtigt (JENIK und HÖHNE 1966).

Die im Folgenden dargestellten eigenen experimentellen Resultate beschreiben intrazelluläre Messungen an Motoneuronen des lumbosacralen Katzenrückenmarkes, deren Ergebnisse einigen Aufschluß über den Zeitverlauf linearer und nichtlinearer Summationsvorgänge liefern. Ferner wird die Bedeutung der Ionenströme bei diesen Vorgängen diskutiert.

II. Die moderne Neurontheorie

Das Wissen über die Nervenzelle ist in der modernen Neurontheorie als der wichtigsten Grundlage der Neurophysiologie zusammengefaßt worden (GRÜSSER und GRÜSSER-CORNEHLS 1964):

"1.) Die einzelne Nervenzelle mit ihren Ausläufern bildet eine genetische, trophische, anatomische und funktionelle Einheit.

2.) Die Verbindung zwischen den einzelnen Nervenzellen erfolgt durch Synapsen (SHERRINGTON 1906), das heißt, Oberflächenkontakte der Axonendigungen mit der Zellmembran. Es besteht keine kontinuierliche Verbindung zwischen den einzelnen Neuronen.

3.) Die Erregungsleitung erfolgt durch einen besonderen synaptischen Prozeß immer von der synaptischen Endstruktur zur nächsten Nervenzelle und nie in umgekehrter Richtung.

4.) Es gibt erregende und hemmende Synapsen.

5.) Die Nervenzelle hat für die an ihrer Oberfläche ausgelösten synaptischen Erregungs- und Hemmungsprozesse eine integrierende Funktion; Hemmung und Erregung lösen dabei gegensätzliche Prozesse aus.

6.) Die an einer Nervenzelle ankommenden Signale werden durch den synaptischen Prozeß "umcodiert[+]". Neben der integrativen Funktion ist eine Selektion durch diese Umcodierung möglich." ([+]Im Original heißt es "recodiert". Der Ausdruck wurde nach Rücksprache mit den Autoren hier geändert).

Zur Erweiterung der Ionentheorie bedarf es der Klärung folgender Fragen:

1.) Welchen Gesetzen folgt die Integration von Erregung und Hemmung an der Oberfläche der Nervenzellmembran?

2.) Welchen Einfluß haben bei der Integration die Ionenströme?

3.) Welche Bedeutung hat die strukturelle Gliederung der Membran und die Verteilung der Synapsen auf ihrer Oberfläche?

4.) Trifft die Hypothese von GRÜSSER zu, daß Hemmung durch postsynaptische spezifisch hemmende Transmitterrezeptoren determiniert werden kann?

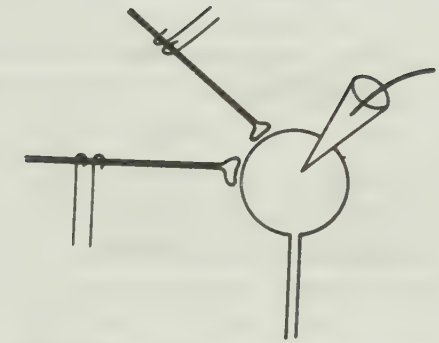
III. Anatomische Grundlagen

Das im Vorderhorn des Rückenmarkes liegende Motoneuron eignet sich besonders gut für Untersuchungen über Eingangs-Ausgangsrelationen und Membranprozesse, weil die zu ihm führenden Afferenzen verhältnismäßig leicht unabhängig voneinander gereizt werden können. Die Reizantwort ist wegen der Größe der Zelle bzw. der Erreichbarkeit ihres Axons an der Vorderwurzel sowohl intrazellulär als auch extrazellulär relativ einfach zu registrieren.

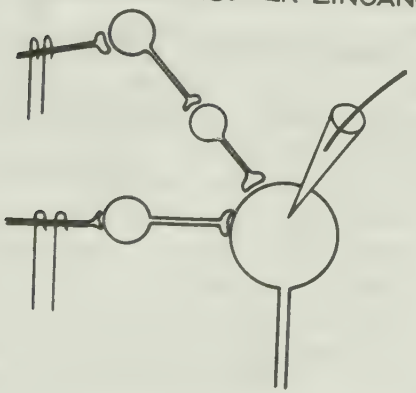
Das Katzenrückenmark hat je 7 dorsale und ventrale Lumbalnerven. Die vierten bis siebenten Lumbal- sowie die Sacralnerven bilden zusammen den Plexus lumbosacralis. Aus ihm entspringen mehrere periphere Nerven, deren größter der Nervus ischiadicus ist. Er gibt in der Peripherie unter anderem Äste in den Musculus biceps, semitendinosus und semimembranosus ab. Oberhalb der fossa poplitea entspringt aus dem Nervus ischiadicus der Nervus tibialis, aus welchem Äste zu den Musculi gastrocnemius medialis und lateralis führen.

Diese Muskelnerven lassen sich leicht präparieren. Sie führen afferente Ia-Fasern der Muskelspindeln und Ib-Fasern der Sehnenrezeptoren. Sie laufen über den N. ischiadicus und Plexus lumbalis durch die Hinterwurzeln des 6. Lumbal- bis 2. Sacral-Segmentes in das Rückenmark hinein und zweigen sich dort in mehrere Kollateralen auf, von denen ein Teil am Motoneuron Synapsen bildet. Die aus dem Motoneuron entspringenden efferenten Fasern verlassen das Rückenmark über die Vorderwurzeln, ziehen durch den Plexus und bilden gemeinsam mit den sensorischen Afferenzen den peripheren Nerven, über den sie die Muskelendplatten erreichen.

Muskelspindelafferenzen und Efferenzen der Motoneurone sind das morphologische Substrat der monosynaptischen Eigenreflexe (siehe Abbildung 1).



MONOSYNAPTISCHER EINGANG



POLYSYNAPTISCHER EINGANG

Abbildung 1 a:

Schema eines monosynaptischen und eines polysynaptischen "Einganges". Der "Eingang" wird von afferenten durch die Hinterwurzel ins Rückenmark ziehenden Fasern gebildet.

Liegt zwischen Reiz- und Ableiteelektrode nur eine Synapse, so spricht man von einem "monosynaptischen Eingang" (oberes Bild!). Sind zwischen Reiz- und Ableiteelektrode zwei oder mehrere Synapsen vorhanden, so ist der Eingang "polysynaptisch" (unteres Bild!).

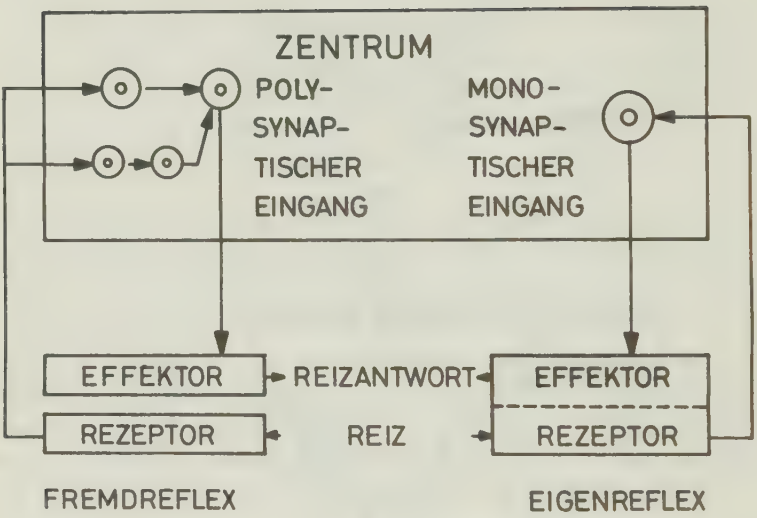


Abb. 1 b:

Schema zum Vergleich von Eigen- und Fremdreflex.
(Erklärung im Text)

Über die Hinterwurzeln führen ferner Afferenzen anderer peripherer Rezeptoren zu Zellen des Rückenmarkes, sogenannten Interneuronen, die ihrerseits mit dem Motoneuron direkt oder über weitere Interneurone Kontakt haben. Hier befinden sich also zwischen peripherem Nerv und Motoneuron zwei oder mehrere Synapsen. Die über sie laufenden Reflexerregungen bezeichnet man deshalb als polysynaptisch ausgelöst. (Siehe Abbildung 1).

Am Motoneuron enden ferner Fasern der Pyramidenbahn und extrapyramidaler Zuflüsse aus dem Gehirn. Die Motoneurone, welche die oben genannten Muskeln versorgen, liegen nicht diffus im Rückenmark verteilt, sondern in Kernen zusammengeschlossen im grauen Vorderhorn des 6. und 7. Lumbalsegmentes.

Das einzelne Motoneuron hat einen Durchmesser von 70 μ, eine Oberfläche von ca. $5{,}0 \cdot 10^{-4}$ cm^2 und ein Volumen von ca. $2{,}5 \cdot 10^{-7}$ cm^3, wenn man 6 Dendriten von 5 μ Durchmesser und einer auf 30 μ begrenzten Länge als Durchschnitt annimmt. Tatsächlich erstrecken die Dendriten sich über einen Raum, der einer Kugel mit ca. 1 mm Durchmesser entspricht, wobei sie sich gegen ihr Ende zu verjüngen (BALTHASAR 1952). Die Verteilung der erregenden und hemmenden synaptischen Endknöpfe ist unbekannt. Am Soma und an den Dendriten befinden sich viele, am initialen Segment, der Stelle, wo das Axon aus dem Zellkörper hervorgeht, sitzen relativ weniger Synapsen pro Flächeneinheit.

Die Feinstruktur des Endknopfes ist 1954/55 von PALADE und PALAY aufgrund elektronenoptischer Untersuchungen beschrieben worden. Er hat einen Durchmesser von 1-2 μ und ist ebenso wie das Zellsoma von einer 50 Å dicken Membran umgeben. Zwischen den beiden Membranen befindet sich ein 200 Å breiter Spalt, der mit dem Interstitium in Verbindung steht. Endknopf und Somamembran sowie der synaptische Spalt bilden die Synapse. Die Endknöpfe enthalten zahlreiche Bläschen mit 300 Å Durchmesser.

IV. Methodik der Versuche

A Narkose und Präparation

Zwei bis vier Kilogramm schwere Katzen bekamen in Äthernarkose 35 mg Nembutal/kg Körpergewicht zur Dauernarkose intraperitoneal injiziert. Mit gleicher Injektion wurden 0,05 bis 0,3 mg Atropin zur Minderung der Schleimsekretion in den Atemwegen gegeben. Die Präparation der Katze fand auf einem beheizten Operationstisch statt. Zur unbehinderten Spontanatmung wurde eine Dreiweg-Trachealkanüle angelegt, welche auch die künstliche Beatmung nach Curarisierung des Tieres gestattete. In die Vena saphena wurde ein Polyaethylenkatheter eingeführt, damit dem Tier während des bis zu 28 Stunden dauernden Versuches Nembutal sowie Elektrolyt- und Nährlösung gegeben werden konnte. Als Kreislaufmittel wurde bei einigen Versuchen Effortil oder Novadral i.v. verwendet. Es wurden folgende periphere Nerven freipräpariert: Nn. gastrocnemius medialis und lateralis, semitendinosus, semimembranosus und biceps. Die Nerven wurden in leichte Plastikhaken eingebettet, welche zwei Silberdrähte zur bipolaren Reizung führten.
Die Haken wurden im Gewebe vernäht, die Wunde mit Vaseline gefüllt und wieder verschlossen. Der dorsale Teil der Wirbelsäule wurde von Th 10 bis 11 sowie L 2 bis S 1 von caudal nach cranial mit der Lüerschen Zange geöffnet. In Höhe des Segmentes Th 10 wurde das Rückenmark durchtrennt; damit war, falls der Narkosegrad leichter wurde, völlige Schmerzfreiheit der Tiere für das Experimentierfeld gewährleistet.

Die Katze wurde zur Registrierung der Nervenzellpotentiale auf einem schweren Stahltisch mit Heizung so fixiert, daß sie mit ihrem hinteren Körperabschnitt frei an sechs Stahldornen hing, welche auf die beiden Beckenschaufeln sowie die Processus transversi von L 6 und L 4 gepreßt wurden. Thorax und Kopf ruhten in einer flachen Ledermulde, so daß die Katze ungehindert spontan atmen konnte.

Die Dura mater wurde über dem lumbosacralen Rückenmark durchtrennt und zur Seite geschoben. Bei Versuchen mit peripherer Reizung wurden nach Durchtrennung der Ligamenta dentata die Vorderwurzeln von L 6 bis L 1 durchschnitten. Bei Versuchen mit Hinterwurzelreizung wurden die Hinterwurzeln von L 6 bis L 1 durchtrennt und mit Glashäkchen vom Rückenmark abgehoben. Drei dünne Filamente wurden auf Reizhaken aus Silberdraht gelegt (bipolare Reizung). Um Pulsationsartefakte und Austrocknung bei der Ableitung zu verhindern, wurde das Rückenmark mit einer wenige Millimeter dicken 1,5%-igen Agarschicht überzogen, welche mit 0,9%-iger NaCl-Lösung angesetzt wurde. Auf den Agar wurde ca. 2 cm hoch Paraffinöl geschichtet, welches von einem mit warmem Wasser durchströmten Gummischlauch beheizt wurde. Die Paraffintemperatur wurde thermostatisch zwischen 34 und 37 °C gehalten. Bei einigen Versuchen, bei denen Artefakte durch die reizbedingte Reflexzuckung eine saubere Ableitung verhinderten, wurde die Katze nach Flaxedil- oder Curarelähmung mit einer Beatmungspumpe künstlich ventiliert.

B Beschreibung der Reizapparatur

Die Schaltung der Reizeinrichtung geht aus Abbildung 2 hervor. Sie wurde aus Tektronix-Puls- und Waveformgeneratoren wie folgt zusammengesetzt:

Ein Sägezahngenerator gab alle 1,6 Sekunden eine Sägezahnspannung ab, welche gleichzeitig die Horizontalablenkung des Monitor- und des Registrieroszillographen sowie in einem Pulsgenerator eine Rechteckspannung triggerte. - Diese wurde auf drei Sägezahngeneratoren gegeben, wo ihr ansteigender Schenkel eine Sägezahnserie auslöste, die während der gesamten Plateaudauer der Rechteckspannung lief und durch ihren abfallenden Schenkel gestoppt wurde. Sägezahnfrequenz und zeitlicher Abstand von der Horizontalauslösung des Registrieroszillographen waren veränderbar. Die Sägezahnspannungen der drei Sägezahngeneratoren lösten

in weiteren drei Pulsgeneratoren Rechteckspannungen aus, deren Amplitude von 0 bis 250 mV stufenlos verändert werden konnte. Das Reizplateau konnte ebenfalls variiert werden. Wir benutzen Reize von 0,2 msec Plateauzeit. Es wurden folgende zu den Vorderhornzellen führende Eingänge gereizt:

a) Filamente der Hinterwurzeln L 6 bis S 1,
b) die unter III genannten peripheren Nerven,
c) die Pyramidenbahn, bzw. andere intraspinale Zellen und Fasern.

Hierbei fand eine 0,6 mm dicke bipolare Myographienadel Verwendung.

C Beschreibung der Ableit- und Registriereinrichtungen

Die Schaltung der Ableit- und Registriereinrichtung geht ebenfalls aus der Abbildung 2 hervor.

Abgeleitet wurde mit handgezogenen Pyrexglas-Mikropipetten, welche einen Spitzendurchmesser unter 1 hatten, der Widerstand betrug etwa 10 bis 25 Megaohm. Sie wurden mit drei molarer KCl-, bei 18 °C gesättigter K^+- Citrat- oder Sulfat-Lösung wie folgt gefüllt:
Im Exsikkator wurde 10 Minuten in 40 °C warmen Aethanol und danach 10 Minuten in 50 °C warmem Aqua bidest gekocht. Die wassergefüllten Pipetten wurden in die Salzlösung gebracht und waren nach 12 bis 18 Stunden Diffusionszeit verwendbar. Wir benutzten einen KAPP- Mikromanipulator mit Mikrometerschrauben in drei Dimensionen und μ -Einteilung; der Winkel der Mikropipette zur Rückenmarksoberfläche konnte variiert werden.

Die intrazellulär abgegriffenen Potentiale wurden über einen BAK-Vorverstärker (1 : 1) mit hohem Eingangs- und niedrigem Ausgangswiderstand sowie kapazitiver Rückkoppelung und einem Tektronix-Differentialverstärker in DC-Ableitung verstärkt und auf einem Tektronix-565-Oscillographen mit

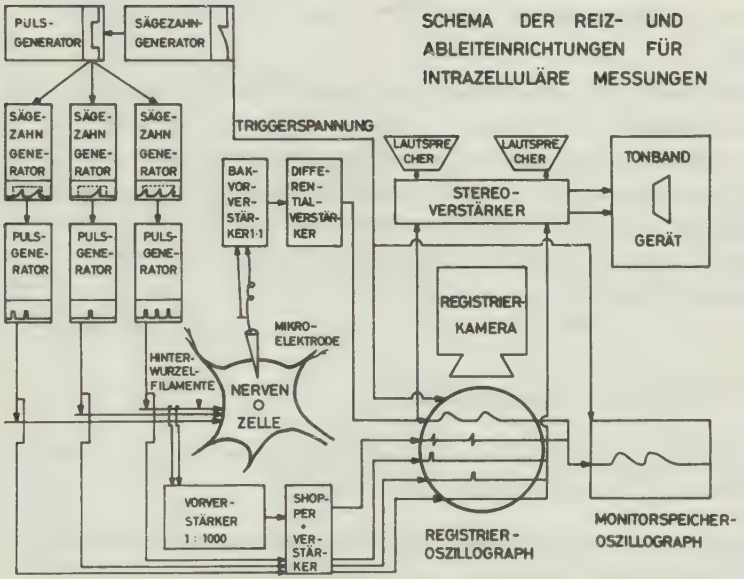


Abb. 2 :

Schema der Reiz- und Ableiteinrichtungen für intrazelluläre Messungen

(Erklärung und Beschreibung siehe Text.)

zwei Strahlen registriert. Auf einen Strahl, der durch einen 4-fach-Chopper getrennt werden konnte, wurden die drei Reizkanäle sowie das in einem Tektronix-Vorverstärker (1 : 1000) verstärkte Hinterwurzelpotential zur synchronen Registrierung gegeben.

Das Oszillographenbild wurde mit einer TÖNNIES-Recordine gefilmt.

Dem Tektronix 565-Oszillographen waren parallel geschaltet: ein akustischer Monitor mit getrennten Lautsprechern für jeden Strahl, ein Tektronix-Speicheroszillograph zur Membranpotentialmessung und zur Aufzeichnung von Überlagerungsbildern sowie ein 4-Kanal-Tonbandgerät zur Registrierung von Aktionspotentialen für Intervallanalysen mit dem Computer.

D Auswertung der Meßergebnisse

Auf dem Film sind die postsynaptischen Potentiale (siehe Abbildung 3) und die Reize registriert.

Der zeitlich vorangehende konditionierende Reiz löst das konditionierende Potential aus, der zweite oder Testreiz das Testpotential.

Will man Aufschluß über die Summationsfunktionen beider Potentiale gewinnen, so muß man von der absoluten Amplitude des Testpotentials den Potentialanteil des konditionierenden Potentials subtrahieren. Als Differenz ergibt sich die relative Amplitude des Testpotentials. Sie wird über dem Reizintervall aufgetragen (siehe Abbildung 3). Es ergibt sich eine Summationskurve, die bei algebraischer Summation parallel zur Abszisse verläuft, weil das Testpotential bei algebraischer Summation für alle Reizintervalle die gleiche relative Amplitude hat. Bei nicht algebraischer Summation ergibt sich keine Gerade.

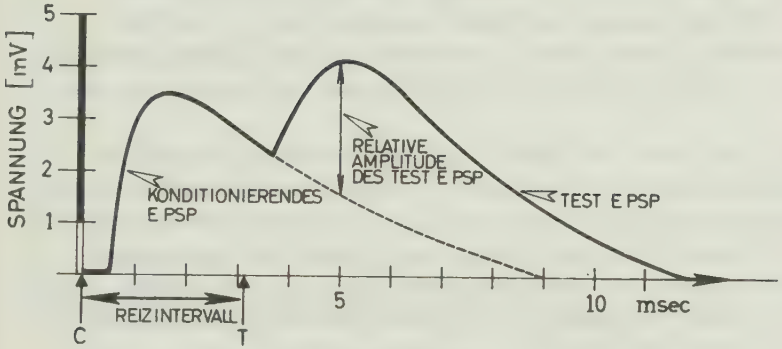


Abbildung 3 :

Schematische Darstellung der Ergebnis-Auswertung:

Die dick ausgezogene Kurve zeigt zwei EPSPs, wie sie bei Reizung zweier getrennter Eingänge abgeleitet werden können. Wird nur der erste Reiz gesetzt, so ergibt sich das konditionierende EPSP (= gestrichelte Kurve). Pfeil C = konditionierender Reiz. Pfeil T = Testreiz. Der konditionierende Reiz wurde zur Zeit 0 gesetzt. Das Ruhemembranpotential wurde = 0 mV Spannung gesetzt. Die relative Amplitude des Test-EPSP ergibt sich, indem man von der absoluten Amplitude den Spannungsanteil des konditionierenden Potentials zur Amplitudenzeit subtrahiert. Die relative Amplitude wird über dem Reizintervall aufgetragen.

V. Ergebnisse

A Versuchsmaterial

In den Jahren 1964/65 wurden an 101 Katzen zusammen mit O.J. GRÜSSER und M.C. BRAVO-REY Versuche durchgeführt sowie Teilergebnisse weiterer Versuche von O.J. GRÜSSER, U. GRÜSSER-CORNEHLS, M.C. BRAVO-REY und M. LAUFER verwendet, die von 1962 bis 1964 an ca. 50 Katzen vorgenommen wurden.

Dabei sind über 500 Neurone des lumbosacralen Katzenrükkenmarkes abgeleitet und auf Film oder zur Computeranalyse auf Tonband aufgezeichnet worden. Von diesen Neuronen wurden ca. 50 Motoneurone ausgewählt, bei denen das Ruhemembranpotential während intrazellulärer Abteilung 20 Minuten lang nicht meßbar schwankte. Sie wurden systematisch ausgewertet wie im vorherigen Kapitel beschrieben. Die Dauer der intrazellulären Registrierung betrug bis zu 4 1/2 Stunden.

Die Motoneurone wurden durch antidrome Reizung oder durch die für sie charakteristische Form der Aktions- und postsynaptischen Potentiale ausgewählt. Ein weiteres Kriterium war die Lage im Vorderhorn. Durch Winkelskala und in μ geeichte Mikrometerschraube des Manipulators konnten wir näherungsweise die Lokalisation der Elektrodenspitze bestimmen.

Es wurde nicht sofort nach Eindringen der Elektrodenspitze in die Zelle mit der Registrierung auf Film oder Band begonnen, da erfahrungsgemäß unmittelbar nach dem Durchstechen das Membranpotential nicht seine volle normale Höhe hatte. Es baute sich im Laufe von 1 - 2 Minuten auf, um dann stabil zu bleiben. Kriterium für das Eindringen der Elektrodenspitze in die Zelle war ein Potentialsprung von ca. - 70 mV, den man bei DC-Ableitung auf dem Oszillographenschirm sieht.

Alle von uns abgeleiteten Zellen im Rückenmark außer den Vorderhornganglienzellen entluden nach einem Einzelreiz

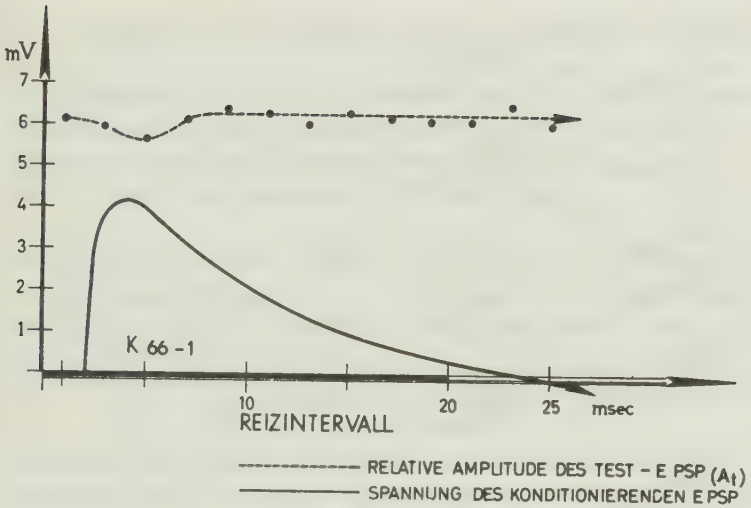


Abbildung 4 :

Summation zweier durch periphere Reizung ausgelöster EPSP.

Die ausgezogene Kurve zeigt Spannungs- und Zeitverlauf eines konditionierenden EPSP, welches durch Reizung des Gastrocnemius medialis Muskelnerven erzeugt wurde.

Die gestrichelte Kurve gibt die relative Amplitude des Test-EPSP in Abhängigkeit vom Reizintervall wieder. Das Test-EPSP, welches bei Reizung des Gastrocnemius lateralis Muskelnerven entstand, hat bei allen Reizintervallen außerhalb einer Gipfelzeit von ca. 4,5 msec. die gleiche Spannung. Außerhalb der Gipfelzeit liegt bei diesem Neuron bei peripherer Reizung algebraische Summation vor.

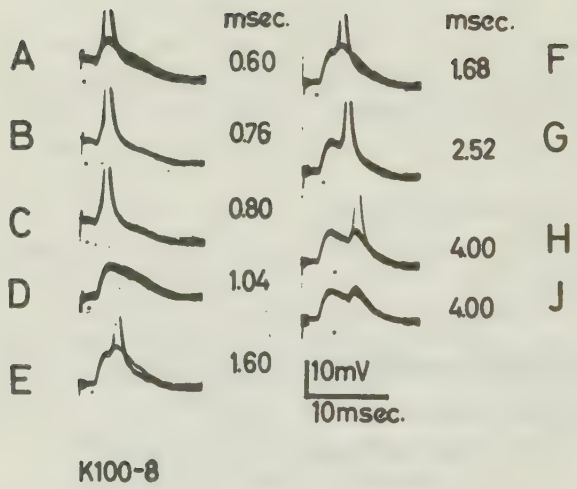


Abbildung 5 :

Summation zweiter durch periphere Reizung ausgelöster EPSPs im schwellennahen Bereich

Bei den Bildern A bis J wurden 10 bis 20 Oszillographenstrahlendurchgänge bei DC-Ableitung überlagert.

A bis C zeigt, daß die EPSPs in der Doppelreizsituation die Entladungsschwelle der Zelle bei Reizintervallen von 0,6 - 0,8 msec. erreichen. Bei D wird sie bei einem Reizintervall von 1,04 msec. nicht mehr erreicht. E bis H zeigen, daß außerhalb der Gipfelzeit des konditionierenden EPSP die Schwelle wieder überschritten wird, bis in J. das konditionierende EPSP soweit abgeklungen ist, daß die absolute Amplitude des Test-EPSP unterschwellig bleibt.

Die Bilder zeigen, daß die Summation der Zelle im schwellennahen Bereich nicht den Gesetzen der algebraischen Summation folgt. Die Konstanz des Ruhemembranpotentials geht aus der Schärfe der Überlagerungsbilder hervor.

repetitiv. Auch bei Reizung mit Serien von Rechteckimpulsen wurden keine Interneurone gefunden, deren Eingangs-Ausgangs-Relation über einen längeren zeitlichen Bereich 1 : 1 betrug.

B 1 Summation von EPSPs bei Reizung peripherer Muskelnerven

Bei Reizung peripherer Muskelnerven wurden drei Motoneurone, bei denen über zwei Kanäle unabhängig voneinander EPSPs auslösbar waren, mehr als eine Stunde lang abgeleitet, so daß sie systematisch ausgewertet werden konnten.

Die dick ausgezogene Kurve der Abbildung 4 zeigt den Zeit- und Spannungsverlauf eines konditionierenden EPSP, wie es bei Reizung des Gastrocnemius medialis Muskelnerven abgeleitet wurde. Das EPSP hatte eine periphere Latenzzeit von ca. 1,6 msec. und eine spinale Latenzzeit von ca. 0,5 msec.

Das Test-EPSP wurde durch Reizung des Gastrocnemius lateralis Muskelnerven erzeugt. Die Amplitude des Test-EPSP betrug 6,3 mV, wenn es sich nicht mit dem konditionierenden EPSP überlagerte, welches eine Amplitude von 4,3 mV hatte.

Wurde das Reizintervall verringert, so daß das Test-EPSP sich mit dem konditionierenden EPSP überlagerte, so nahm seine absolute Amplitude um den Spannungsbetrag zu, den das konditionierende EPSP zur Zeit der Überlagerung noch hatte. Dies galt jedoch nicht für Reizintervalle von ca. 2,5 bis 7 msec. Denn während der Summation in Gipfelnähe des konditionierenden EPSP war die relative Amplitude des Test-EPSP verkleinert. Bei einem anderen Motoneuron fehlte diese Depression des Test-EPSP auch während der Gipfelzeit, wenn durch Abschwächung der Reizintensität die EPSPs sehr niedrige Spannung hatten. Bei den in Abbildung 4 gezeigten EPSPs lag außerhalb der Gipfelzeit von etwa 4,5 msec. algebraische Summation vor, während der Gipfelzeit betrug die Abweichung von der algebraischen Summation bis zu 9,5%.

Die Abbildung 5 zeigt zwei EPSPs einer anderen Zelle, die jedes für sich unterschwellig sind, aber bei Überlagerung durch simultane Reizung gerade eben die Entladungsschwelle erreichen, so daß ein Aktionspotential entsteht.

Das eine EPSP wurde durch Reizung des Gastrocnemius medialis, das andere durch Reizung des Gastrocnemius lateralis Muskelnerven hervorgerufen. Die Abbildung 5 zeigt, daß bei Reizintervallen unter 0,8 msec. beide EPSPs zusammen überschwellig waren. Vergrößerte man aber das Reizintervall auf 1,04 msec., so feuerte die Zelle nicht mehr, bis schließlich bei einem Reizintervall von 1,6 - ca. 4 msec wieder Aktionspotentiale entstanden. Auch hier war also während der Gipfelzeit des konditionierenden EPSP das Test-EPSP unterdrückt, was sich dadurch äußerte, daß die Entladungsschwelle nicht mehr erreicht wurde. Wählte man das Reizintervall größer als 4,0 msec., so waren die EPSPs in der Doppelreizsituation nicht mehr überschwellig, da das konditionierende EPSP soweit abgeklungen war, daß das Test-EPSP die Entladungsschwelle nicht mehr erreichte.

Die Aufnahmen dieses Versuches wurden bei stehendem Film gemacht, wobei in DC-Ableitung 10 bis 20 Oscillographenstrahldurchgänge übereinandergeblitzt wurden, um die Konstanz des Membranpotentials zu demonstrieren.

Bei der gleichen Zelle, deren Potentiale in Abbildung 5 gezeigt sind, wurde die Summation von monosynaptisch ausgelösten EPSPs bei sukzessiver Reizung nur eines Eingangs untersucht. Dazu wurden Serien von Rechteckimpulsen variabler Frequenz auf den Gastrocnemius medialis Muskelnerven abgegeben. Das Ergebnis zeigt die Abbildung 6.

Die Bilder A bis G zeigen Originalregistrierungen von monosynaptischen EPSPs, die nach Serienreizung des Gastrocnemius medialis Muskelnerven abgeleitet wurden.

Dabei zeigte sich, daß bis zu einem Reizintervall von 2,2 msec. jeder Reiz von einem EPSP beantwortet wurde, wobei sich neben dem konditionierenden EPSP mehrere Test-EPSPs

	Original-Registrierung	Reizintervall msec	Anzahl der Reize	Anzahl der EPSPs	Relative Amplitud des 1. Test EPSP mV	Relative Ampl. des 2. Test EPSP mV
A		24.0	2	2	10.0	—
B		15.0	3	3	10.0	10.0
C		7.0	4	4	10.5	10.0
D		3.5	5	5	5.0	8.0
E		3.5	6	6	3.0	9.0
F		2.2	7	7	1.4	5.5
G		1.3	10	7	0.5	2.5

Abbildung 6 :

Summation monosynaptisch ausgelöster EPSPs bei sukzessiver Reizung eines Einganges (Gastrocnemius medialis Muskelnerv).

Die Bilder A bis G zeigen die EPSPs bei immer kleiner werdendem Reizintervall, welches in Spalte 1 angegeben ist. Spalte 2 nennt die Anzahl der Reize und Spalte 3 die Anzahl der EPSPs, welche ihnen folgen. Dabei wurden nur die EPSPs gezählt, welche sich deutlich vom Rausch abheben.
Zwischen den Reizserien wurde eine Pause von 1,6 Sekunden gelassen.

Spalte 4 zeigt die relativen Amplituden des ersten und Spalte 5 die des zweiten EPSP. Näheres siehe Text der Arbeit!

ergaben. Die Summation des konditionierenden EPSP mit dem ersten ihm folgenden Test-EPSP war bis zu einem Reizintervall von 7,0 msec. algebraisch. Bei kleineren Reizintervallen nahm die relative Amplitude des Test-EPSP ab, so daß nichtalgebraische Summation resultierte. Für das zweite und die folgenden Test-EPSPs galt qualitativ das gleiche, obwohl sich quantitativ Änderungen ergaben. Das zweite Test-EPSP zeigte eine weniger große Abweichung von der algebraischen Summation; für das dritte war sie dann wieder größer, für das vierte abermals wieder kleiner usw. Bei hohen Reizfrequenzen mit Reizintervallen unter 1/2 msec. bildete sich kein Plateau wie bei polysynaptischen EPSPs, sondern es resultierte ein konditionierendes EPSP, dessen Amplitude 2 bis 3 mV höher war als bei Einzelreizung, dessen Repolarisationszeitkonstante sich aber nicht meßbar von der eines konditionierenden EPSP nach Einzelreizung unterschied.

B 2 Summation von EPSPs bei Hinterwurzelreizung

Den in diesem Abschnitt geschilderten Ergebnissen liegen systematische Untersuchungen und Auswertungen von 15 Neuronen zugrunde.

Es wurde die Summation bei simultaner und successiver Reizung zweier unabhängiger Hinterwurzelfilamente sowie bei Serienreizung eines Hinterwurzelfilamentes untersucht.

Die dick ausgezogene Kurve der Abbildung 7 zeigt ein konditionierendes EPSP, daß durch Reizung eines Hinterwurzelfilamentes von S 1 entstand. Es ist ebenfalls in der Originalregistrierung wiedergegeben. Aus ihr geht hervor, daß sowohl konditionierendes als auch Test-EPSP einen monosynaptischen und einen polysynaptischen Anteil hatten. Beim konditionierenden EPSP waren die beiden Anteile nicht zu trennen, beim Test-EPSP war die polysynaptische Komponente nur bei großen Reizintervallen sichtbar. Dies ist ein Sonderfall, denn bei den meisten Neuronen wurde während Hinterwurzelreizung auch bei kurzen Reizintervallen die polysynaptische Komponente nicht gehemmt. Die in Abbildung 7

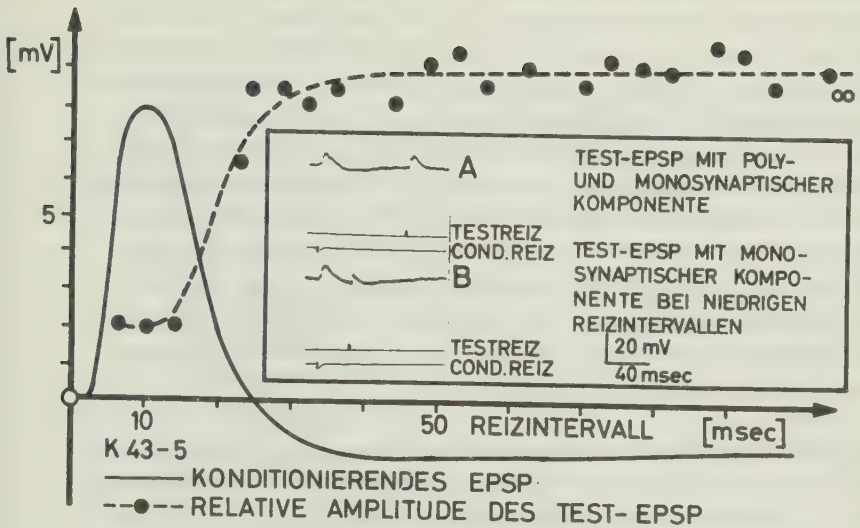


Abbildung 7 :

Summation von EPSPs bei Reizung zweier verschiedener Hinterwurzelfilamente.

Die Originalregistrierung zeigt bei A ein konditionierendes EPSP nach Reizung von S 1, dem ein durch Reizung von L 7 hervorgerufenes Test-EPSP folgt. Beide Potentiale haben eine mono- und eine polysynaptische Komponente.

Die Originalregistrierung B zeigt, daß das Test-EPSP bei kleinen Reizintervallen nur noch die monosynaptische Komponente aufweist.

Die ausgezogene Kurve gibt Zeit- und Spannungsverlauf des konditionierenden EPSP wieder.

Die gestrichelte Kurve zeigt die relative Amplitude des Test-EPSP über dem dazugehörigen Reizintervall. Die Summation der EPSPs ist nicht algebraisch. Die Nachhyperpolarisation des konditionierenden EPSP beeinflußt die monosynaptische Komponente des Test-EPSP nicht meßbar.

gezeigte Summationskurve ist aber auch für Neurone typisch, deren polysynaptische Komponente bei allen Reizintervallen sichtbar war. Die Summationskurve der Abbildung 7 wurde ermittelt, indem die monosynaptische Komponente des Test-EPSP über dem Reizintervall aufgetragen wurde (gestrichelte Kurve der Abbildung 7). Der Kurvenverlauf zeigt, daß die Amplitude der monosynaptischen Komponente des Test-EPSP bei Reizintervallen über 25 msec. konstant ist. Während der gesamten Dauer des konditionierenden EPSP ist die relative Amplitude des Test-EPSP reduziert. Der Betrag dieser Depression ist umso größer je näher das Test-EPSP dem Gipfel des konditionierenden EPSP kommt. Die Summation der beiden EPSPs ist bei jedem Reizintervall, bei dem es zu einer Überlagerung kommt, nicht einfach algebraisch.

Die Abbildung 8 zeigt,die Originalableitung von EPSP-Serien, die sich bei repetitiver Reizung eines Hinterwurzelfilamentes von S 1 ergaben. Das konditionierende EPSP besteht aus zwei Komponenten. Die erste betrug 15 mV und hatte einen monosynaptischen Anteil von ca. 11 mV. Die zweite war rein polysynaptisch und 12 mV hoch. Bei repetitiver Reizung entstand bei Reizintervallen von 63 msec. und darunter ein erstes Test-EPSP mit nur noch einem Gipfel. Es war wahrscheinlich rein monosynaptisch. Wenn eine Reizserie mehrere Test-EPSPs bildete, so wich deren Amplitude über 20 msec. nicht meßbar von der des ersten Test-EPSP ab. Wurden die Reizintervalle kürzer, so wuchsen die Amplituden der Test-EPSPs mit zunehmendem Abstand vom konditionierenden EPSP um einen geringen Betrag. Besonders ausgeprägt war dieses Phänomen, wenn das konditionierende EPSP überschwellig wurde und zur Zellentladung führte (siehe Abbildung 8, Bild H). Die Aktionspotentiale der Abbildung 8, Bild H bis K, sind nach mehreren Reizserien entstanden, obwohl Reizstärke und Membranpotential ebenso groß waren wie bei den Ableitungen unterschwelliger EPSPs der Abbildungen A bis G.

Bei Reizintervallen unter 2,19 msec. bildete sich nach dem konditionierenden Aktionspotential ein Plateau von ca. 10 mV (siehe Abbildung 8, Bild I und K). Es wurde von klei-

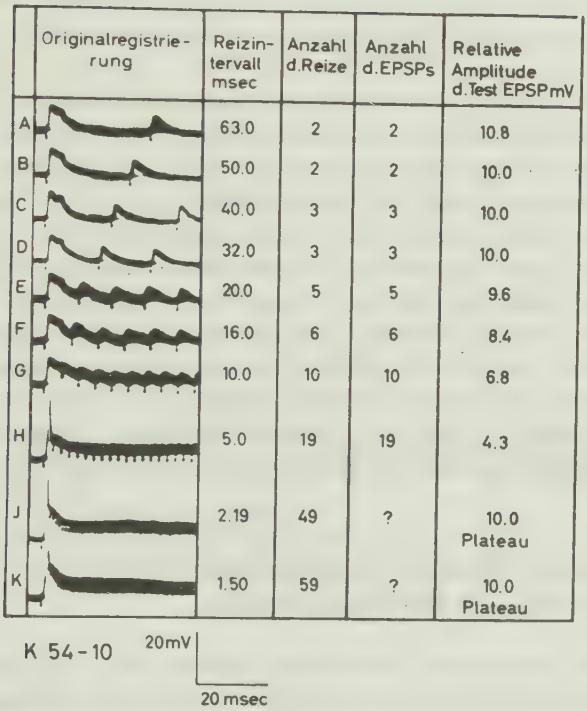


Abbildung 8 :

Summation von EPSPs bei Serienreizung eines Hinterwurzelfilamentes von S 1

Die Originalregistrierungen A - K zeigen EPSP-Serien bei immer kleiner werdenden Reizintervallen, deren Dauer in Spalte 1 angegeben ist. Vergleich der Spalten 2 und 3 zeigt, daß bei Reizintervallen über 5,0 msec. jeder Reiz mit einem EPSP beantwortet wird. Die relativen Amplituden des 1. Test-EPSP sind in Spalte 4 angegeben und in Abbildung 9 über dem Reizintervall aufgetragen. Bei Serien mit niedrigem Reizintervall (Bild J und K) bildet sich nach dem konditionierenden EPSP, welches hier überschwellig ist und zur Zellentladung führt (Bild H bis K), ein Plateau von ca. 10 mV. Amplitude und Dauer der kleinen monosynaptischen EPSPs, die das Plateau überragen, sind nicht mehr meßbar.

nen EPSPs überragt, deren Amplituden nicht mehr genau gemessen werden konnten und den Reizen nicht mehr eindeutig zuzuordnen waren. Bis zu einem Reizintervall von 5 msec. ließ sich bei der hier verwendeten Zeitablenkung und Verstärkung nicht sicher jedem Reiz ein EPSP zuordnen. Bei größeren Reizintervallen folgte jedem Reiz ein EPSP.

Die Summation des polysynaptischen konditionierenden EPSP mit dem ersten Test-EPSP geht aus Spalte 4 der Abbildung 8 und aus der gestrichelten Kurve der Abbildung 9 hervor. Die relative Amplitude des Test-EPSP wurde kleiner, sobald es zu einer Überlagerung der beiden ersten EPSPs der Gesamtserie kam. Diese Depression des Test-EPSP nahm mit abnehmendem Reizintervall zu. Dabei zeigte die Abweichung von der algebraischen Summation in ihrem Kurvenverlauf Ähnlichkeit mit dem Verlauf der Repolarisationsphase des konditionierenden EPSP. Diesen Befund fanden wir an vielen Neuronen, wenn das konditionierende EPSP eine ausgeprägte polysynaptische Komponente hatte (siehe auch Abbildung 7).

B 3 Summation von EPSPs bei Hinterwurzelreizung kombiniert mit Intraspinalreizung

Von während intraspinaler Reizung registrierten Motoneuronen werteten wir 6 systematisch aus. Es wurde eine 0,5 mm starke bipolare Myographienadel mit Hilfe eines Mikromanipulators in Höhe der Segmente Th 10 oder 11 in das Rückenmark eingeführt. Die Position der Nadelspitze konnte nicht sicher ausgemacht werden; sie lag in der Gegend der seitlichen oder vorderen Pyramidenbahn. Die Reizstärke wurde soweit reduziert, daß nur noch eine eben sichtbare Reflexzuckung des Beines oder der Zehen auftrat.

Die dabei abgeleiteten EPSPs hatten immer eine ausgeprägte polysynaptische Komponente. Gelegentlich konnte von ihr eine monosynaptische Komponente unterschieden werden. Die Summationskurve von EPSPs, die bei intraspinaler Reizung kombiniert mit Hinterwurzelreizung ausgelöst wurden, war in

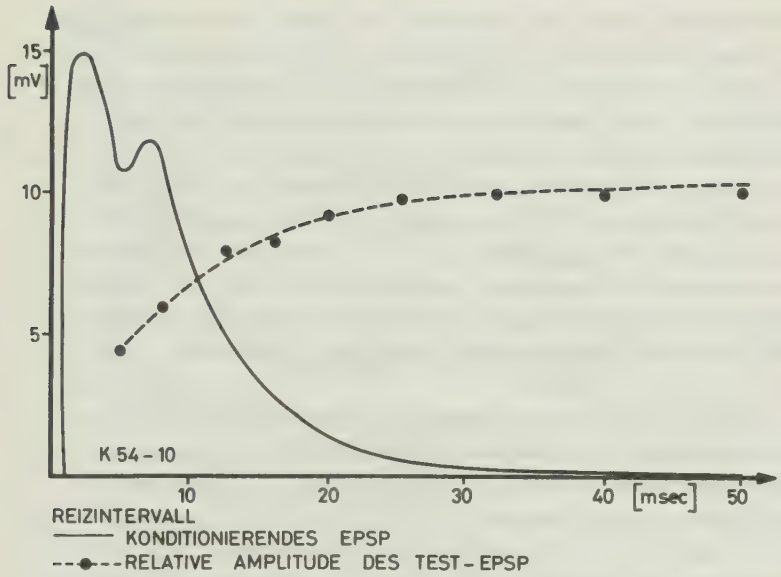


Abbildung 9 :

Summation von EPSPs bei Serienreizung eines Hinterwurzelfilamentes von S 1. - Verlauf der Summationskurve der in Abbildung 8 gezeigten EPSPs.

Die dick ausgezogene Kurve zeigt den Zeit- und Spannungsverlauf des konditionierenden EPSP. Die gestrichelte Kurve gibt die relative Amplitude des Test-EPSP in Abhängigkeit vom Reizintervall wieder. Sie wird umso kleiner, je mehr sich die beiden EPSPs in Gipfelnähe des konditionierenden EPSP überlagern. Die Kurve der Abweichung des Test-EPSP von der algebraischen Summation hat Ähnlichkeit mit dem Repolarisationsverlauf des konditionierenden EPSP.

ihrem Verlauf den Summationskurven bei Hinterwurzelreizung ähnlich. Dabei war es gleichgültig, ob das konditionierende oder das Test-EPSP intraspinal ausgelöst wurde.

Die Originalableitung der Abbildung 10 zeigt ein intraspinal ausgelöstes konditionierendes EPSP, dem ein Test-EPSP folgt, dessen Amplitude bei abnehmendem Reizintervall immer kleiner wurde. Dies geht auch aus der gestrichelten Kurve der Zeichnung hervor. Bei deren Betrachtung fällt auf, daß die Abweichung von der algebraischen Summation, deren Kurvenverlauf durch die Kreuze in der Abbildung dargestellt ist, mit der Repolarisationsphase des polysynaptischen konditionierenden EPSP annähernd parallel verläuft. Auf einen ähnlichen Befund wurde schon in den Abbildungen 7 und 9 hingewiesen und auch aus der Abbildung 11 geht er hervor.

Die Abbildung 11 zeigt ein durch Hinterwurzelreizung ausgelöstes polysynaptischen konditionierendes EPSP, dem ein polysynaptisches Test-EPSP folgt, das durch intraspinale Reizung hervorgerufen wurde. Die relative Amplitude des Test-EPSP wurde auch hier wieder mit abnehmendem Reizintervall kleiner. Die Abweichung von der algebraischen Summation zeigte einen ähnlichen Verlauf wie die Repolarisationsphase des Test-EPSP.

Aus dem Vergleich der Abbildungen 10 und 11 folgt, daß der Verlauf der Summationskurve zweier polysynaptischer EPSPs nach Hinterwurzelreizung und intraspinaler Reizung ähnlich war. Es bestand ein Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Repolarisationsphase des konditionierenden EPSP und der Abweichung von der algebraischen Summation. Aus der Abbildung 10 geht ferner hervor, daß dem konditionierenden EPSP eine ca. 100 msec. dauernde Nachhyperpolarisation folgte, die bis zu 1/2 mV betrug. Wenn sich das Test-EPSP mit dieser Phase überlagerte, so wurde dessen Amplitude bis zu ca. 0,5 mV größer. Dieser Befund konnte qualitativ auch oft an anderen Neuronen erhoben werden, ohne daß dabei konstante quantitative Bedingungen gefunden wurden.

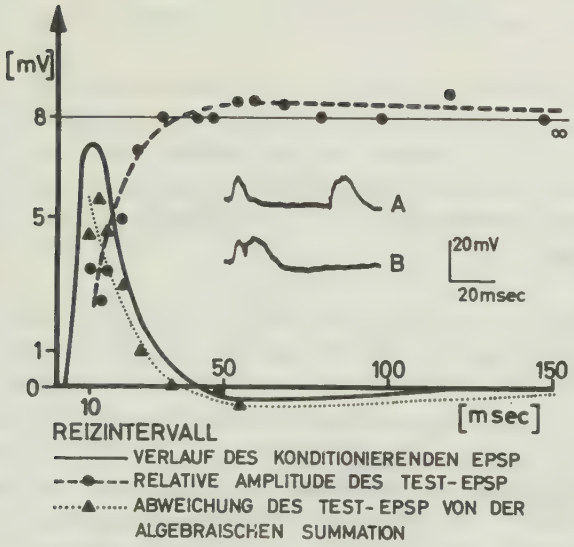


Abbildung 10 :

Summation eines intraspinal ausgelösten konditionierenden EPSP mit einem durch Hinterwurzelreizung hervorgerufenen Test-EPSP.
A und B zeigen Originalregistrierungen. Die dick ausgezogene Kurve gibt den Verlauf des konditionierenden EPSP wieder. Die dicken Punkte und die gestrichelte Linie zeigen die relative Amplitude in Abhängigkeit vom Reizintervall. Die Kreuze und die fein gepunktete Kurve stellen die Abweichung der relativen Amplitude des Test-EPSP von der algebraischen Summation dar. Die dünn ausgezogene Gerade, die bei 8 mV parallel zur Abszisse eingezeichnet ist, gibt die Höhe der relativen Amplitude des Test-EPSP bei algebraischer Summation wieder.

Im Anschluß an das konditionierende EPSP durchläuft das Zellmembranpotential eine Nachhyperpolarisationsphase. Wenn während dieser Phase ein Test-EPSP ausgelöst wird, so nimmt dessen relative Amplitude um ca. 1/2 mV zu.

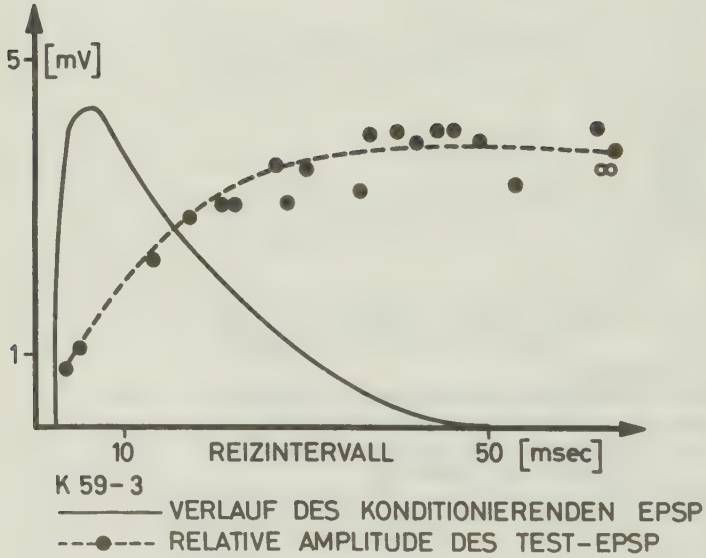


Abbildung 11 :

Summation eines durch Hinterwurzelreizung ausgelösten konditionierenden EPSP mit einem intraspinal ausgelösten Test-EPSP.

Die ausgezogene Kurve zeigt den Verlauf des konditionierenden EPSP. Die gestrichelte Kurve gibt die Abnahme der relativen Amplitude des Test-EPSP bei kleiner werdendem Reizintervall wieder. Die Abweichung von der algebraischen Summation folgt auch hier wieder einem ähnlichen Verlauf wie die Repolarisationsphase des konditionierenden EPSP.

C Summation von IPSPs bei Hinterwurzelreizung

Es wurden 11 Neurone systematisch ausgewertet, welche die Summation von IPSPs bei Hinterwurzelreizung wiedergaben.

Die Abbildung 12 zeigt die Originalregistrierung eines durch Reizung von L 7 ausgelösten konditionierenden IPSP und eines durch Reizung von S 1 erzeugten Test-IPSP. Beide Potentiale hatten eine ausgeprägte polysynaptische Komponente. Die monosynaptische Komponente konnte man nicht abgrenzen.

Die dick ausgezogene Kurve und die Originalregistrierung zeigen das konditionierende IPSP. Die gestrichelte Kurve gibt die relative Amplitude des Test-IPSP wieder. Sie wurde bei allen von uns beobachteten Neuronen mit abnehmendem Reizintervall kleiner. Dabei hatte - analog den Verhältnissen bei der Summation von EPSPs bei Intraspinal- und Hinterwurzelreizung - die Abweichung der relativen Amplitude des Test-IPSP von der algebraischen Summation in ihrem Verlauf meist Ähnlichkeit mit der Repolarisationsphase des konditionierenden IPSP.

Bei Serienreizung nur eines Hinterwurzelfilamentes folgte eine Serie von IPSPs. Bei hohen Reizfrequenzen kam es zur Plateaubildung, welche umso ausgeprägter war je mehr polysynaptische Eingänge das IPSP erzeugten. Die monosynaptische Komponente überragte das Plateau analog den Verhältnissen beim EPSP.

Die Summation zweier IPSPs bei repetitiver Reizung eines Einganges war nicht algebraisch.

D Summation von IPSP und EPSP bei Hinterwurzelreizung

Den in diesem Kapitel geschilderten Resultaten liegen systematische Auswertungen an 10 Neuronen zugrunde.

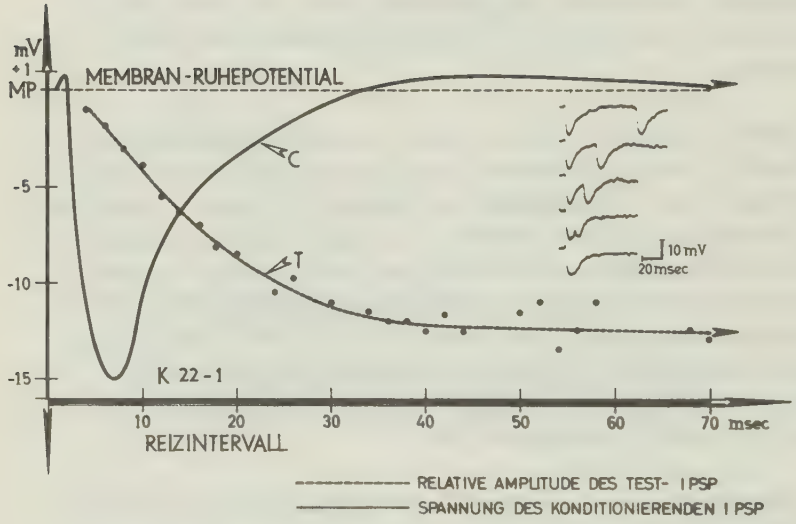


Abbildung 12 :

Summation von IPSPs bei Reizung zweier getrennter Hinterwurzelfilamente.

Die Originalregistrierung und die dick ausgezogene Kurve der Zeichnung (siehe Pfeil C) zeigen ein konditionierendes IPSP, wie es bei Reizung eines Hinterwurzelfilamentes von L 7 abgeleitet wurde. Ihm folgt nach Reizung eines Hinterwurzelfilamentes von S 1 ein Test-IPSP, dessen relative Amplitude in Abhängigkeit vom Reizintervall durch die Punkte und die gestrichelte Kurve dargestellt ist (siehe Pfeil T). Die Abweichung von der algebraischen Summation verläuft der Repolarisationsphase des konditionierenden IPSP ähnlich.

Die dünn gestrichelte Linie, welche der Abszisse parallel eingezeichnet ist, gibt das Membranruhepotential an.

Wir leiteten bei Reizung zweier getrennter Hinterwurzelfilamente häufig ein postsynaptisches Test-Potential ab, das in seinem Zeit- und Spannungsverlauf große Ähnlichkeit mit dem konditionierenden Potential hatte. Dagegen war bei Hinterwurzelreizung die Ähnlichkeit der Potentiale verschiedener Nervenzellen nicht so groß. Beziehungen zwischen Form der Potentiale und der Höhe des gereizten Segmentes wurden nicht gefunden.

Eine Anzahl von Nervenzellen antwortete auf Reizung eines Hinterwurzelfilamentes mit einem konditionierenden Potential, das aus einem sehr kurz dauerenden EPSP mit niedriger Amplitude bestand, dem sich ein länger währendes IPSP mit großer Amplitude unmittelbar anschloß. Es wurde nie beobachtet, daß dabei das IPSP zeitlich vor dem EPSP entstand.

Das Test-EPSP-IPSP wurde durch ein anderes Hinterwurzelfilament ausgelöst und hatte die gleiche Form wie das konditionierende EPSP-IPSP.

In der Abbildung 13 sind zwei solche Potentiale wiedergegeben. Wenn das Reizintervall kürzer wurde als das konditionierende Potential, kam es zunächst zu einer Überlagerung des monosynaptischen EPSP des Testpotentials mit dem polysynaptischen IPSP des konditionierenden Potentials. Die Punkte sowie die gestrichelte Kurve der Abbildung 13 zeigen, daß sich dabei die relative Amplitude des Test-EPSP während der gesamten Repolarisationsphase des konditionierenden IPSP nicht änderte. Also lag im weiten Bereich algebraische Summation vor, wenn sich monosynaptischer EPSP-Anteil des Testpotentials und polysynaptischer IPSP-Anteil des konditionierenden Potentials während der Repolarisationsphase des konditionierenden IPSP überlagerten. Aber zur Zeit der stärksten Hyperpolarisation des konditionierenden IPSP nahm die relative Amplitude des Test-EPSP bis zu 20% zu. Überlagerte sich die hyperpolarisierende (abfallende) Phase des konditionierenden IPSP, welche sich unmittelbar an die Repolarisationsphase des konditionierenden EPSP anschloß, mit dem Test-EPSP, so wurde dessen relative Amplitude bis zu 75% erniedrigt. Daraus folgt: Bei Überlagerung eines

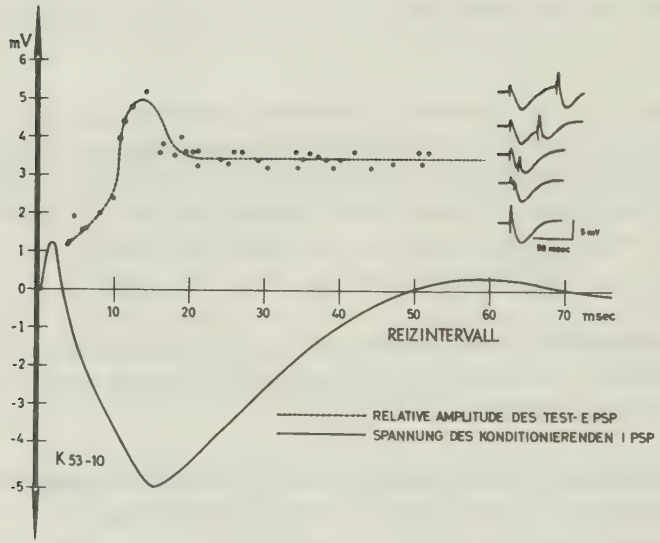


Abbildung 13 :

Summation von IPSP und EPSP bei Hinterwurzelreizung

Die Retuschierung einer Originalregistrierung und die dick ausgezogene Kurve zeigen ein konditionierendes Potential. Es besteht aus einem monosynaptischen EPSP, dessen Repolarisationsphase unmittelbar in die hyperpolarisierende Phase eines polysynaptischen IPSP übergeht. Wie die Originalableitung zeigt, hat das Test-Potential die gleiche Form, jedoch einen höheren EPSP-Anteil. Das Test-Potential wird durch Reizung eines anderen Hinterwurzelfilamentes ausgelöst als das konditionierende Potential.

Die Punkte sowie die gestrichelte Kurve geben die relative Amplitude des Test-EPSP in Abhängigkeit vom Reizintervall wieder. In der Repolarisationsphase des konditionierenden IPSP folgt das Test-EPSP den Gesetzen der algebraischen Summation, außerhalb dieser Phase weicht es davon ab.

monosynaptischen EPSP mit einem polysynaptischen IPSP kann es in der Repolarisationsphase zu algebraischer Summation und während der übrigen Zeit zu einer Abweichung davon kommen.

Bei einem Teil der beobachteten Neurone fehlte die Amplitudenzunahme des Test-EPSP während der stärksten Hyperpolarisation des konditionierenden EPSP. Dann wurde nur eine Depression der relativen Amplitude des Test-EPSP beobachtet. Für den IPSP-Anteil des Test-EPSP galt bei jedem Reizintervall nicht algebraische Summation. Reizte man bei dem in Abbildung 13 gezeigten Neuron nur einen Eingang, so wich die relative Amplitude des Test-EPSP und des IPSP-Anteiles von der algebraischen Summation ab.

E Summation eines überschwelligen konditionierenden EPSP mit einem unterschwelligen Test-EPSP

Das Verhalten eines Test-EPSP nach einem Aktionspotential wurde an sechs Neuronen systematisch untersucht.

1.) Bei konditionierender Reizung eines peripheren Muskelnerven wurde ein monosynaptisches EPSP ausgelöst, das meist schon bei einer Spannung unter 5 mV die Entladungsschwelle der Zelle erreichte. Dabei entstand ein Aktionspotential mit charakteristischer Nachhyperpolarisation. Setzte man während dieser Phase einen Testreiz, der bei großem Reizintervall eben überschwellig war, so entlud die Zelle ein zweites Mal. Wurde bei konstanter Reizstärke das Reizintervall verkleinert, so entstand ein unterschwelliges Test-EPSP, dessen Amplitude mit zunehmender Annäherung an die Repolarisationsphase des Aktions-Potentials abnahm. Diese Verhältnisse werden in Abbildung 14 erläutert.

2.) War bei Reizung eines Hinterwurzelfilamentes der konditionierende Reiz überschwellig, so entstand bei Motoneuronen meist ein Aktionspotential, nur ganz selten feuerte die Zelle repetitiv. Diesem Aktionspotential konnte - ebenfalls durch den konditionierenden Reiz bedingt - ein unterschwel-

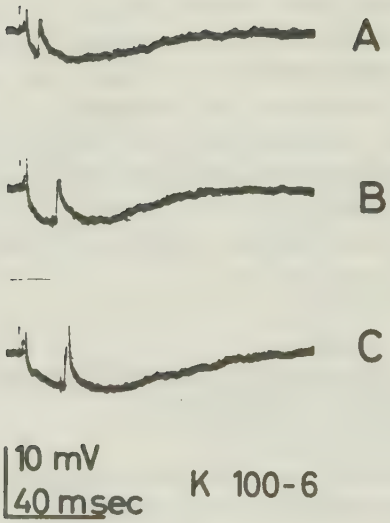


Abbildung 14 :

Summation eines Aktionspotentials mit einem EPSP bei peripherer Reizung.
Konditionierender Reiz: Gastrocnemius lateralis Muskelnerv, Testreiz: Gastrocnemius medialis Muskelnerv.

Bild C zeigt, daß bei einem Reizintervall von 26 msec. sowohl konditionierendes als auch Test-EPSP überschwellig ist. In Bild B ist das Reizintervall bis auf 20 msec. reduziert. Das Test-EPSP erreicht die Schwelle nicht mehr. In A ist das Test-EPSP bei einem Reizintervall von 9 msec. der Repolarisationsphase des konditionierenden EPSP noch näher. Die relative Amplitude ist dabei um ca. 10% reduziert. Es liegt Abweichung von der algebraischen Summation vor.

liges EPSP, ein IPSP oder eine Nachhyperpolarisation folgen, während bei Reizung peripherer Muskelnerven dem Aktionspotential immer eine Nachhyperpolarisation, aber nie ein EPSP folgte (siehe Abbildung 15). Das konditionierende EPSP der Abbildung 15 hatte einen überschwelligen monosynaptischen und einen unterschwelligen polysynaptischen Anteil. Ein Test-EPSP mit starker monosynaptischer Komponente wurde durch Verkleinerung des Reizintervalls dem polysynaptischen Anteil des konditionierenden EPSPs angenähert. Dabei nahm die relative Amplitude des Test-EPSP stetig ab. Die Abweichung von der algebraischen Summation war in ihrem Verlauf der Repolarisationsphase des konditionierenden EPSP ähnlich.

Wenn sich der polysynaptische Gipfel des konditionierenden EPSP mit dem Test-EPSP überlagerte, entstand durch diese Summation ein zweites Aktionspotential.

Wenn sich dem konditionierenden Aktionspotential kein EPSP, sondern eine Hyperpolarisationsphase anschloß, kam es zur Summation mit einem Test-EPSP nach dem Beispiel der Abbildung 16. Die Hyperpolarisationsphase nach dem konditionierenden Potential bestand aus zwei Komponenten, der durch das Aktionspotential bedingten Nachhyperpolarisation und aus einem IPSP, das auch beobachtet wurde, wenn bei gleicher Reizstärke das konditionierende EPSP unterschwellig blieb.

Wurde das Test-EPSP mit dem konditionierenden Potential überlagert, so kam es mit abnehmendem Reizintervall zu einer stetig steigenden Depression der relativen Amplitude des Test-EPSP. Diese Depression war nach einem Aktionspotential stärker als nach einem unterschwelligen konditionierenden EPSP. Während der Hyperpolarisationsphase nach einem Aktionspotential war die Abweichung von der algebraischen Summation also größer als nach einem EPSP, dem ein IPSP folgte.

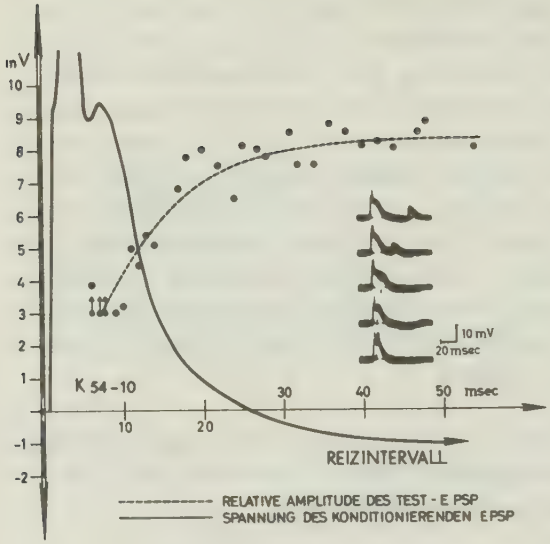


Abbildung 15 :

Summation eines EPSP mit überschwelliger mono- und unterschwelliger polysynaptischer Komponente mit einem Test-EPSP.

Die dick ausgezogene Kurve der Zeichnung und die Originalableitung zeigen ein konditionierendes EPSP mit überschwelliger monosynaptischer und unterschwelliger polysynaptischer Komponente, dem ein Test-EPSP mit starker monosynaptischer Komponente folgt, dessen relative Amplitude mit abnehmendem Reizintervall immer kleiner wird. Es besteht keine algebraische Summation. Die Abweichung von der algebraischen Summation läuft der Repolarisationsphase des Test-Potentials etwa parallel. Bei Überlagerung des Test-EPSP mit der polysynaptischen Komponente des konditionierenden EPSP wird die Entladungsschwelle zum zweiten Male erreicht, so daß die Zelle repetitiv feuert.

Die in dieser Abbildung gezeigten Registrierungen stammen von dem gleichen Neuron wie die der Abbildung 8.

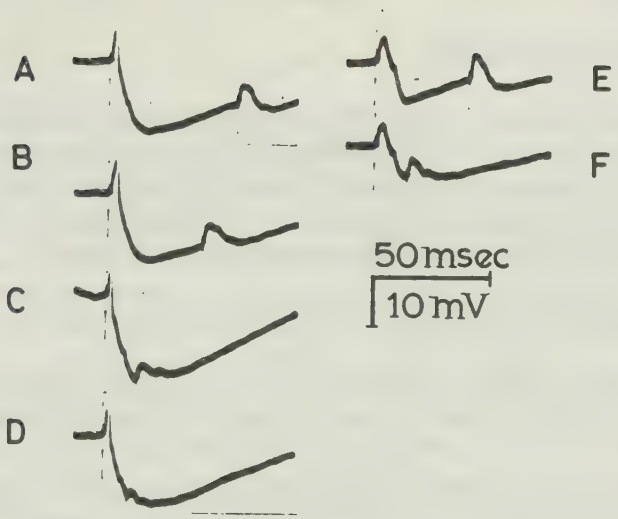


Abbildung 16 :

Summation der Hyperpolarisationsphase eines monosynaptisch ausgelösten Aktionspotentiales mit einem polysynaptischen Test-EPSP.

Die Bilder A bis D zeigen ein monosynaptisch durch Reizung eines Hinterwurzelfilamentes von L 7 ausgelöstes konditionierendes Aktionspotential, dem ein polysynaptisches Test-EPSP-IPSP nach Reizung eines anderen Filamentes von L 7 folgt.

In Abbildung E und F bleibt das konditionierende EPSP gerade eben unterschwellig, obwohl sich Reizstärke und Membranpotential nicht geändert haben.

Die relative Amplitude des Test-EPSP wird bei abnehmendem Reizintervall kleiner und zwar nach einem Aktionspotential um einen größeren Betrag als nach einem EPSP.

Die Hyperpolarisationsphase nach dem konditionierenden Aktionspotential besteht aus einem IPSP, das auch nach den EPSPs der Bilder E und F auftritt, sowie aus einer durch das Aktionspotential bedingten Nachhyperpolarisation. Trotz größerer Gesamthyperpolarisation nach einem Aktionspotential, also höherem elektrochemischem Gradienten für Na-Ionen, ist das Test-EPSP kleiner als nach einem unterschwelligen EPSP-IPSP.

VI. Diskussion

A Kritik der Methodik

Mit der oben beschriebenen Methodik werden unter definierten Reizbedingungen Änderungen des Membranpotentials von Nervenzellen gemessen. Es bedarf einer kritischen Erläuterung der Grenzen und Fehlerquellen der Methodik, bevor aus den Ergebnissen Schlüsse gezogen werden können.

1.) Fehlerquellen durch Schädigung des Versuchstieres

Die Potentiale können erst abgeleitet werden, nachdem das Versuchstier durch eine Aether-Nembutal-Narkose und eine Operation von 3 bis 5 Stunden Dauer erheblich verletzt wurde. Durch den dabei drohenden Kreislaufschock und die Narkosemittel sowie die übrige Medikation könnte die normale Funktionsfähigkeit des Motoneurons gestört werden. Bei der Aether- und Barbituratnarkose werden die Motoneurone jedoch offenbar nicht in Mitleidenschaft gezogen, denn die Eigenreflexe sind nicht gestört.

Atropin, welches als Sekretionshemmer und Novadral sowie Effortil, welche bei einigen Versuchen als Kreislaufmittel verabfolgt wurden, scheinen bei der von uns gegebenen Dosierung ebenfalls nicht am Motoneuron anzugreifen, denn die bei Medikation abgeleiteten Potentiale unterscheiden sich nicht von denen ohne Medikation.

Zur Schockprophylaxe muß schonend und schnell präpariert werden. Ein Volumenmangel wird durch Ringerlösung oder Stereofundin verhindert. Einer Stase-Hypoxie, welche das Motoneuron schädigen würde, wird so vorgebeugt.

Während der Präparation und Registrierung muß das Auskühlen des Versuchstieres verhindert werden, was durch einen beheizten Operationstisch während der Präparation und durch eine beheizte Paraffinschicht über dem Rückenmark während der Registrierung geschah, wobei die Temperatur zwischen

34 und 37 °C schwankte, was geringfügige Schwankungen der Latenzzeit zur Folge haben konnte.

2.) Fehlerquellen durch die Art der Reizung

Bei der elektrischen Reizung von Hinterwurzelfilamenten und peripheren Nerven wird in einer Vielzahl von Fasern nahezu synchron ein Aktionspotential ausgelöst, welches unmittelbar oder über Interneurone hemmende und erregende Synapsen an Motoneuronen aktiviert. Das dabei an der gesamten Oberfläche der Motoneuronmembran eintreffende Erregungsmuster ist unphysiologisch. Ebenso fallen beim intakten Tier niemals die zentralen und peripheren Afferenzen aus, wie das hier wegen Rückenmarks- und Vorderwurzeldurchtrennung der Fall ist.

Es besteht jedoch kein Anlaß anzunehmen, daß durch Änderung des afferenten Erregungsmusters die Grundvorgänge der Informationsverarbeitung an der Nervenzellmembran geändert würden. Gerade diese Vorgänge sollen aber geklärt werden, und deshalb dürfen und müssen die Reizmuster vereinfachend von den normalen Gegebenheiten abweichen. Physiologisch wird das Motoneuron über alle Synapsen mit modulierten Impulsraten bombardiert. Dabei ist eine Zuordnung von afferentem Signal und dem Potential, welches dadurch an der postsynaptischen Membran ausgelöst wird, nicht möglich. Bei elektrischer Reizung hingegen können Reiz und Reizantwort zugeordnet werden. Dabei ist eine zeitliche Streuung der Aktionspotentiale zu berücksichtigen, welche durch die verschiedenen Erregbarkeiten und Leitungsgeschwindigkeiten der einzelnen afferenten Fasern bedingt ist.

Bei Reizung von Hinterwurzelfilamenten ist im Vergleich zu peripherer Nervenreizung noch die Wirkung der Interneurone stärker zu beachten. Diese stellen für mehrere afferente Kanäle ein gemeinsames Schaltglied dar, so daß nicht nur eine breitere zeitliche Streuung der afferenten Signale, sondern auch deren Okklusion zu berücksichtigen ist. Bei Hinterwurzelreizung werden neben Muskelafferenzen auch

Fasern von Haut- und Gelenkrezeptoren mit gereizt, die keine monosynaptischen Verbindungen zu den Vorderhornzellen haben.

Auch durch adaequate Reizung, bei der durch Muskeldehnung eine Impulssalve im afferenten Nerven ausgelöst wird, gelingt keine Zuordnung von Reiz- und Reizantwort, welche für unsere Fragestellung Vorteile gegenüber elektrischer Reizung bietet, da die bei Muskeldehnung zu beobachtenden Reizantworten sehr viel komplexerer Natur sind als dies bei elektrischer Reizung der Fall ist (R. GRANIT, J. O. KELLERTH und T. D. WILLIAMS, 1964, a, b).

3.) Fehlerquellen durch die Mikroelektrode und das Verstärkungssystem

Es muß die Frage beantwortet werden, ob die Mikropipette beim Durchstechen der Zellmembran die Nervenzellen so sehr schädigt, daß die Meßresultate dadurch bestimmt werden. Das Motoneuron hat einen Somadurchmesser von 70 y, so daß beim Durchstechen der Membran mit einer 1 y dicken Kapillare ein relativ kleines Leck entsteht; es wurde oft beobachtet, daß kurz nach dem Durchstechen das Membranpotential nur etwa 30 bis 50 mV betrug. In 1 bis 2 Minuten stieg es dann auf 60 bis 70 mV an. Man darf vermuten, daß sich die Membran um die eingedrungene Elektrodenspitze herum abdichtet, so daß dann die Zelle wieder normal arbeitet. Diese Ansicht wird wegen der Konstanz der Meßresultate von allen uns bekannten Autoren geteilt. Wenn durch die Mikroelektrode vor dem Einstich in die Zelle einige Synapsen an der Zelloberfläche zerstört werden, so hat das bei unserer Meßgenauigkeit wahrscheinlich keinen Einfluß auf die Resultate. Prinzipiell ist dies jedoch nicht ohne Bedeutung, weil die Lokalisation der Synapsen auf der Zelloberfläche für die Informationsverarbeitung möglicherweise eine große Rolle spielt. Bei Einstich der Elektrode könnten gerade die Synapsen zerstört werden, die an einer Stelle mit niedriger Erregungsschwelle, z.B. dem initialen Segment, sitzen, so daß ihr Ausfall eine entscheidende Veränderung

in der Signalverarbeitung des Neurons bedeutet.

Das Membranruhepotential muß während der Messung konstant sein, weil sonst die durch den Reiz bedingte Potentialschwankung nicht genau festgestellt werden kann. Deshalb wird in Gleichstromableitung gemessen, damit die langsamen Potentialschwankungen mit erfaßt werden.

Membranpotentialschwankungen können bei Änderung der "tip-potentials" an der Elektrodenspitze sowie bei Bewegung des Rückenmarkes infolge der Atembewegungen oder Blutgefäßpulsationen vorgetäuscht werden. Für unsere Fragestellung sind leichte Membranpotentialschwankungen belanglos, sofern sie das konditionierende und das Test-EPSP in gleicher Weise beeinflussen. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn nach längerer Ableitdauer mit KCl-Elektroden die Zelle hyperpolarisiert, weil aus der Elektrode KCl herausdiffundiert und die normale Ionenverteilung beiderseits der Membran ändert. Es nimmt dann der elektrochemische Gradient für Na^+-Ionen zu, so daß sowohl das konditionierende als auch das Test-EPSP größer werden. Der Verlauf der Summationskurve ändert sich nur wenig. Es wurden aber in dieser Arbeit dennoch nur Ableitungen bei normalem und im Rahmen der Meßgenauigkeit konstantem Membranruhepotential verwendet.

Die Meßgenauigkeit ist abhängig:

a) von der mechanischen Stabilität der Versuchsanordnung,
b) von der Qualität der Abschirmung und Erdung,
c) vom Gitterstrom des Vorverstärkers,
d) von Widerstand, Dicke, Spitzenpotential und Füllungslösung der Mikroelektrode,
e) vom Betrag der Horizontalablenkung,
f) vom Betrag der Vertikalablenkung,
g) von der Intensität des Oszillographenstrahles und der Empfindlichkeit des Registrierfilmes.

Bei unserer Versuchsanordnung lag die Genauigkeit der Spannungsmessung etwa zwischen 0,1 und 1 mV und die der Zeitmessung zwischen 0,02 und 0,5 msec. Die Aussagen dieser

Arbeit sind in der Hauptsache qualitativ und schon bei der geringsten Genauigkeit von 1 mV und 0,5 msec. hoch signifikant und damit zulässig. Den quantitativen Aussagen sind durch die oben genannten Genauigkeiten Grenzen gesetzt.

Ein weiteres Problem ist dadurch gegeben, daß die intrazelluläre Mikroelektrode lokalisierte elektrische Vorgänge von verschiedenen Orten der Zelloberfläche nicht gleichwertig wiedergibt. Vorgänge nahe der Elektrodenspitze kommen wegen ihres niedrigeren Dekrementes stärker zum Ausdruck als solche, die sich von der Elektrodenspitze entfernt ereignen.

B Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Autoren

Die oben beschriebenen Ergebnisse unserer Experimente lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1.) Bei Überlagerung eines monosynaptischen EPSP mit der Repolarisationsphase eines weiteren monosynaptischen EPSP oder eines polysynaptischen IPSP gilt algebraische Summation.

2.) Überlagern sich die Gipfel zweier monosynaptisch ausgelöster Potentiale, so ergibt sich keine einfache algebraische Summation, wenn man von jenen Ausnahmen bei ganz kleinen EPSPs absieht.

3.) Für die Summation polysynaptisch ausgelöster Potentiale gelten nichtlineare Funktionen, die zum großen Teil durch Okklusion an Interneuronen erklärt werden können.

4.) Ein Test-Potential mit starker polysynaptischer Komponente zeigt oft eine Abweichung von der algebraischen Summation, die in ihrem Verlauf der Repolarisationsphase des konditionierenden Potentials ähnlich ist, vorausgesetzt, daß auch diese eine ausgeprägte polysynaptische Komponente hat.

5.) Die Abweichung eines monosynaptisch und polysynaptisch ausgelösten Test-EPSPs von der algebraischen Summation ist nach einem Aktionspotential stärker als nach einem schwellennahmen EPSP.

Wir haben in der bisher veröffentlichten Literatur keine Meßergebnisse gefunden, welche unseren widersprechen. ECCLES (1957, S. 34) sowie CURTIS und ECCLES (1959) berichten über die Depression eines monosynaptischen Test-EPSPs, welches mit stetig abnehmendem Reizintervall dem antidrom durch Reizung der Vorderwurzel erzeugten Aktionspotential folgt. Ferner werden für die Überlagerung eines Aktionspotentiales mit einem IPSP und für die Summation von monosynaptischen EPSPs und IPSPs in deren Gipfelbereich nichtlineare Funktionen beschrieben, während außerhalb des Gipfelbereiches einfache Summation der Potentiale angegeben wird (ECCLES 1957, S. 134 ff.). Dies deckt sich mit unseren Befunden, welche für die Summation eines polysynaptischen konditionierenden IPSP mit einem monosynaptischen Test-EPSP nur in der Repolarisationsphase des konditionierenden IPSP Linearität ergeben haben.

ECCLES, ECCLES und LUNDBERG haben 1964 drei monosynaptische EPSPs abgeleitet, die über je einen getrennten Eingang unabhängig voneinander ausgelöst werden konnten. Reizte man die drei Eingänge synchron mit der gleichen Reizstärke wie bei Einzelreizung, so resultierte ein EPSP, dessen Potentialbetrag sich durch einfache Addition der drei Potentialbeträge bei Einzelreizung ergab. Daraus schloß ECCLES (1964, S. 40) : "Wenn verschiedene praesynaptische Impulse synchron ein Neuron bombardieren, so ist das EPSP etwa identisch mit der arithmetischen Summe der individuellen (durch die Einzelimpulse erzeugten) EPSPs". Aus unseren Befunden läßt sich bestätigen, daß dies für streng synchrone Reizung und für Reizintervalle außerhalb der Gipfelzeit des konditionierenden EPSPs gilt, vorausgesetzt, daß es sich um monosynaptisch ausgelöste Potentiale handelt, die sich im unterschwelligen Arbeitsbereich der Zelle summieren.

Da wir aber in Ergänzung zu den Befunden von ECCLES, ECCLES und LUNDBERG während der Gipfelzeit des konditionierenden EPSPs und im schwellennahen Bereich nichtlineare Summation fanden, berechtigen die Befunde bei synchroner Reizung nicht dazu, für die Signalverarbeitung an Nervenzellmembranen generell einfache algebraische Summation anzunehmen.

Untersuchungen von FADIGA und BROOKHART (1962) am Motoneuron des isolierten Froschrückenmarkes haben ergeben, daß bei repetitiver Reizung eines homonymen (= eines einzelnen) Einganges die am Zellsoma lokalisierten Synapsen ein Test-EPSP hervorrufen, dessen Amplitude mit abnehmendem Reizintervall höher wird. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu denen am Motoneuron der Katze, an denen wir nie eine Potenzierung des Test-EPSP beobachtet haben. Für die an den Dendriten lokalisierten homonym erregten Synapsen gilt am Frosch-Motoneuron ebenso wie bei Reizung verschiedener (heteronymer) Eingänge für alle Synapsen nach FADIGA und BROOKHART algebraische Summation. Damit ist gezeigt, daß die Summationsfunktion am Frosch-Motoneuron abhängig von der Lokalisation der Synapsen ist. Für das Motoneuron der Katze ist dies noch nicht so eindeutig bewiesen.

C Theorien und Hypothesen zur Signalverarbeitung an Nervenzellen

Entstehung und Verlauf einer Erregung werden durch Änderungen der Membranionenleitfähigkeiten bestimmt. Die ruhende Membran ist permeabel für K^+- und Cl^- - Ionen und fast undurchlässig für Na^+ - Ionen. Der durch Kaliumionen getragene Strom ist im Gleichgewichtszustand linear abhängig vom Membranpotential. Beim Membranruhepotential von -70 mV ist der elektrochemische Gradient für Cl^- - Ionen etwa = 0, so daß kein Chlorionenstrom fließt.

Die Natriumionenpermeabilität ist beim Membranruhepotential gering im Vergleich zur K^+ - Permeabilität. Wird bei Erregung durch den synaptischen Transmitter die Leitfähigkeit

für Natriumionen erhöht, so entsteht ein Natriumionenstrom entlang dem elektrochemischen Gradienten für Na^+. Na^+ - Ionen fließen nach innen, die Membran wird depolarisiert, so daß der elektrochemische Gradient für Kaliumionen ansteigt. Es resultiert ein Kaliumionenstrom aus der Zelle heraus, welcher dem zelleinwärts gerichteten Natriumionenstrom zeitlich folgt und im Gegensatz zum Natriumionenstrom hyper- bzw. repolarisierende Wirkung hat. Die Membranleitfähigkeit für Natriumionen nimmt mit abnehmendem Membranpotential innerhalb von 10 bis 20 Mikrosekunden zu, um innerhalb einer msec. wieder abzufallen. Erst wenn sie ihren Gipfel überschritten hat, wird auch die Leitfähigkeit für Kaliumionen noch höher als sie es beim Membranruhepotential ist. Warum diese Verzögerung der Leitfähigkeitsänderung für K^+ - Ionen auftritt, ist unbekannt.

Bei Depolarisation nimmt der zelleinwärts gerichtete Natriumionenstrom sofort exponentiell, der Kaliumionenstrom zellauswärts hingegen nur linear zu. Es kann also der K^+ - Ausstrom trotz primär hoher K^+ - Membranleitfähigkeit den Na^+ - Einstrom bald nach Einsetzen der depolarisierenden Transmitterwirkung nicht mehr kompensieren, so daß das Membranpotential zusammenbricht und umgepolt wird. Es resultiert aus den Ionenströmen zunächst das EPSP, dann nach Überschreiten der Entladungsschwelle das Aktionspotential. Die Schwelle wird überschritten, wenn der Natriumionenstrom stärker wird als der Kaliumionenstrom. Diese Verhältnisse wurden von HODGKIN, HUXLEY und KATZ (1952) untersucht, von HUXLEY (1954) im Zusammenhang dargestellt und von HAAS (1962) referiert. Auf die Gültigkeit dieser Hodgkin-Huxley-Katzschen Ionentheorie am Motoneuron weisen Befunde von ECCLES und Mitarbeitern (1957, 1964) hin:

Bei elektrischer Hyperpolarisation einer Motoneuronmembran nimmt die Amplitude eines EPSP zu, während die eines IPSP abnimmt und 15 mV oberhalb des Membranruhepotentials (bzw. etwa 5 - 6 mV unterhalb des Kaliumionengleichgewichtes) seine Polarisationsrichtung umkehrt (ECCLES, ECCLES und ITO 1964).

Ferner beschreibt ECCLES (1957) die Zunahme eines IPSP bei Überlagerung mit einem EPSP. Diese Befunde deuten auf eine Abhängigkeit des Stromes, welcher ein postsynaptisches Potential bewirkt, von der aktuellen Membranspannung hin. Damit sind die Verhältnisse aber nicht erschöpfend beschrieben. ECCLES fand (was wir bestätigen konnten), daß ein EPSP in der Nachhyperpolarisationsphase eines Aktionspotentiales abnimmt, obwohl in ihr der elektrochemische Natriumionengradient höher ist als beim Membranruhepotential. Außerdem fanden ECCLES und Mitarbeiter (1964) bei synchroner Reizung monosynaptischer erregender Eingänge algebraische Summation der EPSPs. Dies ist ebenfalls nicht aus der Hodgkin-Huxley-Katzschen-Ionentheorie zu erklären. Denn das konditionierende EPSP bedeutet eine Erniedrigung der Membranpolarisation, so daß beim Test-EPSP die treibende Na^+ - Spannung bei Überlagerung mit dem konditionierenden EPSP niedriger ist als ohne diese Überlagerung. Aus theoretischen Gründen sollte man daher eine Depression des Test-EPSP und somit eine Abweichung von der algebraischen Summation erwarten.

Die auf den ersten Blick widersprüchlichen Befunde lassen sich erklären, wenn man in die Betrachtungen die Membranleitfähigkeiten (und folglich die Ionenströme) während der verschiedenen Summationsphasen zweier Potentiale mit einbezieht und nicht nur von den aktuellen Membranpotentialen ausgeht. Danach ergibt sich folgende Erklärung für die Integrationsfunktion der Nervenzellmembran:

1.) Summation von EPSPs

Das konditionierende EPSP entsteht durch eine Erhöhung der Natriumionenleitfähigkeit, welche innerhalb einer msec. schon wieder abklingt (ECCLES 1957, 1964). Mit ihr nimmt auch der Ionenstrom zu und wieder ab. Verzögert wächst auch die Leitfähigkeit für Ionen mit kleinem Hydrationsradius an. Es resultiert ein K^+- und ein Cl^- - Strom, welcher die depolarisierte Membran repolarisiert. Aus Arbeiten von BROOK , COOMBS und ECCLES (1952 / 1953) wissen wir, daß

bei Erregung des Neurons nicht alle Membranbezirke die gleiche Natriumionenleitfähigkeit haben. Diese ist z.B. am initialen Segment höher als am Soma, was wahrscheinlich in der größeren Synapsendichte am Soma begründet ist. Wenn aber verschiedene Synapsengruppen an Orten verschiedener Natriumleitfähigkeit sitzen, so kann die Lokalisation der Synapsen die Integrationsfunktion bestimmen. Es ist bis jetzt eine offene Frage, wie die Mikroarchitektonik der Synapsen die Integrationsfunktion bestimmt.

Bei der Summation eines konditionierenden EPSP mit einem Test-EPSP ergeben sich unter Berücksichtigung der Synapsenlokalisation zwei hypothetische Möglichkeiten:

Möglichkeit 1 :

Die Synapsen, welche das konditionierende EPSP hervorrufen, beeinflussen die gleichen Membranbezirke wie die Synapsen, welche das Test-EPSP hervorrufen. In diesem Falle erhöhen sich bei Reizintervallen unter 1 msec. die Na^+ - Leitfähigkeiten und damit die Na^+ - Ströme. Es kommt zu einer Zunahme der Anstiegssteilheit der EPSPs und bei genügend niedrigen aktuellen K^+- und Cl^- - Transmembranflüssen zum Erreichen der Entladungsschwelle.

Der Natriumionenstrom pro Zeit- und Membranflächeneinheit ist begrenzt, so daß bei Synapsen, welche den gleichen Membranbezirk beeinflussen, die das Test-EPSP bewirkenden Synapsen den Strom nur noch geringfügig erhöhen können, wenn die das konditionierende EPSP auslösenden Synapsen schon einen so starken Strom verursacht haben, daß der theoretisch höchst mögliche Na^+ - Ionenfluß fast erreicht ist.

Bei diesem Modell lassen sich je nach Verteilung und Anzahl der aktivierten Synapsen sowohl lineare als auch nichtlineare Summationsfunktionen für die Summation der depolarisierenden Ströme erklären.

Bei Reizintervallen, bei denen die Leitfähigkeitserhöhung des konditionierenden EPSP für Kaliumionen und die Leitfähigkeitserhöhung des Test-EPSP für Natriumionen zeitlich zusammenfallen, resultiert ein Nettoionenstrom, welcher die Spannung des Test-EPSP bestimmt. Diese ist dann kleiner als die des unkonditionierten Test-EPSP, denn der Kaliumionenstrom des konditionierenden und der Natriumionenstrom des Test-EPSP kompensieren einander. Diese Hypothese wird durch unsere Befunde gestützt:

Bei der Summation von monosynaptischen EPSPs findet sich zur Gipfelzeit des konditionierenden EPSPs, der Zeit also, während der der Repolarisationsstrom fließt, eine Depression des Test-EPSP. Ferner ist die Depression eines Test-EPSP nach einem (überschwelligen) Aktionspotential stärker als nach einem (eben unterschwelligen) EPSP, was wir durch den höheren Repolarisationsstrom, der nach einem Aktionspotential fließt, erklären.

Möglichkeit 2 :

Unter der Annahme, daß die Synapsen, welche das Test- und das konditionierende EPSP hervorrufen, zwei verschiedene Membranbezirke beeinflussen, läßt sich über die Summation hypothetisch folgendes sagen:

Bei peripherer Reizung ist die Anzahl der erregten Synapsen meist geringer als bei Hinterwurzelreizung, weil weniger afferente Fasern erregt werden und weil die Divergenz über Interneurone bei peripherer Reizung nicht gegeben ist. Die Wahrscheinlichkeit, daß die Synapsen zweier peripherer Nerven räumlich getrennt auf der Zelloberfläche sitzen, ist höher als die, daß die Synapsen, welche von zwei verschiedenen Hinterwurzelfilamenten erregt werden, räumlich getrennt sind.

Bei Reizung eines Hinterwurzelfilamentes wäre auch eine räumliche Trennung der aktivierten hemmenden Synapsen von den erregenden Synapsen nicht ausgeschlossen.

Wir haben algebraische Summation bei peripherer Reizung von Muskelnerven und bei Hinterwurzelreizung nur dann gefunden, wenn sich zwei monosynaptische EPSPs oder ein monosynaptisches EPSP mit einem polysynaptischen IPSP summierten.

Wenn das konditionierende EPSP durch eine Synapsengruppe ausgelöst wird, welche entfernt von dem Membranbezirk liegt, an dem die Test-Synapsen sitzen, so können sich in jedem Membranbezirk die Leitfähigkeiten völlig unabhängig voneinander ändern. Wegen der Entfernung des konditionierenden Membranbezirkes von dem Membranbezirk, an dem die Test-Synapsen sitzen, wird sich das konditionierende Potential wegen seines Dekrementes an den Test-Synapsen praktisch nicht auswirken, so daß die treibende Spannung für alle Reizintervalle praktisch konstant bleibt. Es resultiert algebraische Summation, weil vom Test-EPSP und vom konditionierenden EPSP für alle Reizintervalle die gleiche Amplitude gemessen wird. Die Spitze der Meßelektrode muß etwa in der Mitte zwischen Test- und konditionierendem Membranbezirk liegen, da sonst bei Überlagerung der Potentiale Test- und konditionierendes EPSP bis zur Elektrodenspitze ein verschieden hohes Dekrement haben. Wenn zum Beispiel die Elektrodenspitze im Zellsoma sitzt, und die konditionierenden und die Test-Synapsen an verschiedenen Dendriten lokalisiert sind, ist diese Bedingung erfüllt. Die Lokalisation der Elektrodenspitze im Zellsoma ist die wahrscheinlichste, da man das Soma bei der Blindpunktion wegen seiner Dimensionen am leichtesten trifft.

2.) Beziehungen der Summation von postsynaptischen Potentialen zu Vorgängen im praesynaptischen Eingang

Bei polysynaptisch ausgelösten EPSPs und IPSPs fanden wir eine Abnahme der relativen Amplitude des Test-EPSP mit kürzer werdendem Reizintervall und somit nichtlineare Summation. Das kann folgende Gründe haben :

a) Konditionierender und Test-Kanal besitzen gemeinsame Interneurone, welche ihrerseits Synapsen am Motoneuron bilden. An diesen Interneuronen okkludieren die afferenten Aktionspotentiale, so daß bei Doppelreizung weniger Synapsen am Motoneuron aktiviert werden als die Summe der bei Einzelreizung erregten Synapsen.

b) Der konditionierende Reiz löst an den Test-Synapsen "praesynaptische Hemmung" aus. Es ist wegen des von ECCLES (1964) beschriebenen Zeitganges der praesynaptischen Hemmung unwahrscheinlich, daß diese für die von uns beschriebene Abweichung von der algebraischen Summation verantwortlich ist, da die Depression des Test-Potentials gerade dort ihr Maximum hat, wo die praesynaptische Hemmung am geringsten ist.

c) Zwei nebeneinander sitzende Synapsen können sich gegenseitig in ihrer Effektivität beeinflussen, wenn die eine Synapse durch die von ihr abgegebene Transmittermenge die Rezeptoren der postsynaptischen Membran schon sättigt, so daß der von der zweiten Synapse abgegebene Transmitter ohne Wirkung bleibt. (Transmitterokklusion).

d) Pro Zeit- und Membranflächeneinheit kann nur eine ganz bestimmte Menge Ionen die Membran passieren. Bewirkt schon eine Synapse das theoretisch mögliche Maximum des Ionenflusses in diesem Membranbezirk, so arbeitet die zeitlich nachfolgend aktivierte Synapse so lange umsonst, wie die erste Synapse das Maximum des Ionenflusses aufrecht erhält.

e) Bei gleicher Transmitter-Wirkung wird die Zunahme der Na^+-Leitfähigkeit umso kleiner, je näher das aktuelle Membranpotential zum Zeitpunkt der Transmitterwirkung dem Na^+ - Gleichgewicht (+ 60 mV) ist.

f) Der depolarisierende Na^+ - Ionenfluß zelleinwärts wird durch einen nach extrazellulär gerichteten hyperpolarisierenden K^+ - Fluß kompensiert.

GRANIT und Mitarbeiter haben (1964 a, b) für Hemmungsmechanismen, die bis vor kurzem als praesynaptisch bedingt galten, durch folgenden Versuch einen postsynaptischen Hemmungsmechanismus wahrscheinlich gemacht:

Über einen peripheren Nerven A wurde durch elektrische Reizung ein monosynaptisches EPSP ausgelöst und dessen Amplitude gemessen. Durch Zug an einem Extremitätenmuskel wurde in einem weiteren peripheren Nerven B, welcher Synapsen am gleichen Motoneuron hat, eine afferente Impulsrate ausgelöst, welche zu einer Depression des durch Reizung von A ausgelösten EPSPs führte, ohne daß eine Hyperpolarisation der Motoneuronmembran gemessen wurde. Dieser Vorgang wurde als praesynaptische Hemmung erklärt. Wenn jetzt das gleiche Motoneuron durch einen intrazellulär verabreichten depolarisierenden Strom zur Dauerentladung gebracht wurde, so ließ sich die Entladungsrate durch (adaequate) Reizung über B reduzieren, obwohl die Intensität der intrazellulären Reizung nicht variiert wurde.

Bei unseren Versuchen mit Überlagerung von polysynaptisch ausgelösten Potentialen kann man nicht genau ermitteln, welchen Einfluß praesynaptische Vorgänge auf die Summationskurve haben. Der von GRANIT beschriebene Versuch macht zumindest die Beteiligung postsynaptischer Einflüsse wahrscheinlich. Wir machten eine Beobachtung, welche diese Hypothese stützt:

Bei Summation polysynaptisch ausgelöster Potentiale war der Verlauf der Abweichung der relativen Amplitude des Test-Potentials von der algebraischen Summation dem Verlauf der Repolarisationsphase des konditionierenden Potentials ähnlich, ja manchmal sogar parallel. Dies läßt vermuten, daß die Abweichung der relativen Amplitude des Test-Potentials von der algebraischen Summation durch den gleichen Mechanismus bewirkt wird wie die Repolarisation des konditionierenden Potentials. Diese aber ist abhängig von der Leitfähigkeitsänderung der Membran in der Repolarisationsphase und damit von den repolarisierenden Strömen.

Folglich würde bei Reizung polysynaptischer Eingänge die Abweichung von der algebraischen Summation der Leitfähigkeit der Membran für Kalim- und Chlorionen direkt proportional sein. Dies gilt jedoch nur, wenn ziemlich dicke Hinterwurzelfilamente gereizt werden, so daß die polysynaptische Komponente groß und die Anzahl der Synapsen am gemessenen Motoneuron somit hoch ist. Dann ist die wahrscheinlich sehr subtile funktionale Gliederung der Membran überspielt, weil auf dem ganzen Motoneuron diffus verteilt erregende und hemmende Synapsen synchron aktiviert werden, was physiologisch nicht vorkommt.

Eine der interessantesten Fragen, die Vorgänge im praesynaptischen Kanal betreffend, ist die, ob es am Motoneuron monosynaptisch ausgelöste IPSPs gibt.

Hier steht eine Hypothese A von ECCLES (1957/1964) einer Hypothese B von GRÜSSER und GRÜSSER-CORNEHLS (1964) gegenüber.

A) Nach Dale's Prinzip bildet eine Nervenzelle nur einen chemischen Transmitterstoff, sie kann an weiteren Nervenzellen aber sowohl hemmende als auch erregende Wirkung entfalten. Da nach ECCLES der Transmitter entweder hemmend oder erregend auf das postsynaptische Neuron wirkt, muß ein Interneuron postuliert werden, welches Erregung in Hemmung umschaltet.

B) In Übereinstimmung mit Dale's Prinzip ist eine Hemmung ohne Interneuron möglich, wenn der molekulare Rezeptor an der postsynaptischen Membran Hemmung und Erregung determiniert und der Transmitter nur bestimmt, ob sie stattfindet oder nicht. Auch nach unseren Befunden darf als sicher gelten, daß es Hemmung durch Interneurone gibt, z.B. bei der Renshaw-Hemmung. Jedoch findet ebenfalls die Hypothese B eine experimentelle Stütze: Es wurden IPSPs abgeleitet, die auch bei hohen Reizfrequenzen noch eine Zuordnung von Reiz und IPSP zulassen. Das ist bei eindeutig polysynaptischen IPSPs nicht der Fall. Diese hohe IPSP-Reizfolgefrequenz am

Motoneuron kann nicht durch Interneurone übertragen werden, da bei ihnen die Reizfolgefrequenz niedriger liegt (BRAVO-REY, LAUFER und GRÜSSER 1964). Die Latenzzeitunterschiede zwischen monosynaptischen IPSP und EPSP lassen sich dadurch erklären, daß der für das IPSP entscheidende elektrochemische Gradient für Kaliumionen viel kleiner als der das EPSP bestimmende Gradient für Natriumionen ist, so daß der Na^+-Ionenfluß wegen der höheren treibenden Spannung schneller in Gang kommt und folglich früher ein meßbares EPSP hervorruft als der K^+-Ionenfluß ein meßbares IPSP.

Wir sind deshalb im Gegensatz zu ECCLES der Ansicht, daß durch Hinterwurzel- oder periphere Nervenreizung ausgelöste IPSPs eine monosynaptische Komponente haben können.

3.) Summation von IPSPs

Sowohl monosynaptisch wie auch polysynaptisch ausgelöste IPSPs summieren sich nicht-linear. Die Abweichung von der algebraischen Summation ist umso stärker, je höher das konditionierende und das Test-IPSP sind.

Der genaue Mechanismus für die IPSP-Entstehung ist noch ungeklärt. Wahrscheinlich bewirkt ein durch hemmende Synapsen abgegebener Transmitter eine selektive Leitfähigkeitserhöhung der postsynaptischen Membran für Ionen mit kleinem Hydratationsradius. Es resultiert dann ein Einwärtsstrom von Chlorionen und Auswärtsstrom von Kaliumionen, der bis zu einem Gleichgewicht fließt, welches 5 - 6 mV oberhalb des Gleichgewichtspotentiales für Kaliumionen liegt. Nur bis zu dieser Grenze kann die Membran unter Einfluß hemmender Transmitter hyperpolarisieren. Wenn das konditionierende Potential sie schon erreicht, so muß das Test-IPSP mit kürzer werdendem Reizintervall immer kleiner werden. Unsere Experimente bestätigen, daß dies zutrifft. Aber auch die Addition von IPSPs, die summiert das Gleichgewicht nicht erreichen, ist nicht linear. Dafür können analog den Verhältnissen beim EPSP die gleichen prae- und postsynaptischen Mechanismen verantwortlich sein, wie sie dort

besprochen wurden. Mit unserer Methodik läßt sich da nicht weiter differenzieren.

4.) Summation von IPSPs und EPSPs

Die Summation von EPSPs und IPSPs kann durch das bisher Gesagte erklärt werden:

Der hyperpolarisierende Strom des IPSP wird durch die qualitativ gleiche Membranleitfähigkeitsänderung hervorgerufen wie der repolarisierende Strom nach einem EPSP oder einem Aktionspotential. In beiden Fällen ist die Leitfähigkeit für Kaliumionen und wahrscheinlich auch für Chlorionen erhöht. So erklärt sich, daß innerhalb eines bestimmten Reizintervalles die Spannung eines IPSP nach einem Aktionspotential höher ist als nach einem EPSP. Nach dem Aktionspotential addiert sich zu dem IPSP-Strom noch ein Teil des repolarisierenden Stromes des Aktionspotentials oder nach einem EPSP ein Teil von dessen repolarisierendem Strom. Der Strom ist nach einem Aktionspotential größer.

Das EPSP und das Aktionspotential werden durch einen Strom von Natriumionen zelleinwärts erzeugt. Überlagert man ein Aktionspotential, welches aus einem eben überschwelligen EPSP hervorgeht, mit dem Beginn eines starken IPSP, so kompensieren sich Natriumionenstrom zelleinwärts (Aktionspotential) und Kaliumionenstrom aus der Zelle heraus (IPSP) und es resultiert ein (unterschwelliges) EPSP.

Bei Überlagerung eines IPSP mit einem EPSP kompensieren sich die Ströme ebenfalls bei etwa synchroner Reizung.

5.) Allgemeine Theorie der Signalsummierung im unterschwelligen Arbeitsbereich der Nervenzelle

Zusammenfassend läßt sich folgendes Konzept für die Integrationsfunktion der Nervenzellmembran aufstellen:

a) Wird eine erregende Synapse aktiviert, so bewirkt sie an der postsynaptischen Membran eine Leitfähigkeitserhöhung für Ionen mit großem Hydratationsradius. Daraus resultiert ein Natrium-Ionenstrom in die Zelle hinein, der vom elektrochemischen Gradienten für Natrium getrieben wird. Der Natriumionenstrom bewirkt eine Depolarisation, wenn nicht zur gleichen Zeit Ströme fließen, welche die Wirkung der Konzentrationsverschiebung von Natriumionen kompensieren.

b) Wird eine hemmende Synapse aktiviert, so bewirkt sie an der postsynaptischen Membran eine Leitfähigkeitserhöhung für Ionen mit kleinem Hydratationsradius. Es resultieren ein Kaliumionenstrom aus der Zelle heraus und ein Chlorionenstrom in die Zelle hinein, die so lange fließen, bis die elektrochemischen Gradienten = 0 sind. Der Kalium- und Chlorionenstrom bewirken eine Hyperpolarisation, wenn nicht zur gleichen Zeit Ströme fließen, welche die Wirkung der Konzentrationsverschiebung von Kalium- und Chlorionen kompensieren.

c) Die Summation von monosynaptisch ausgelösten EPSPs erfolgt einfach algebraisch, wenn keine Kompensationen von Strömen des konditionierenden EPSPs mit Strömen des Test-EPSP auftreten.

Bei statistisch regellos verteilten EPSPs, die an verschiedenen Eingängen der Zelle ausgelöst werden, ist insgesamt daher zu erwarten, daß die "neuronale Summierung" von einer einfachen algebraischen Summation nur geringfügig abweicht indem für den unterschwelligen Arbeitsbereich lineare algebraische Gleichungen der Art gelten:

$$E_t = k \cdot {}_n \cdot e_i ,$$

wobei E_t die Membrandepolarisation und e_i die Depolarisation durch einen synaptischen Endknopf zur Zeit t ist, während n die Anzahl der zur Zeit t aktivierten Miniatur-EPSPs angibt; k ist dann nach unseren experimentellen Resultaten größer als 0,9 und kleiner oder gleich 1 .

d) IPSPs und polysynaptisch ausgelöste EPSPs summieren sich nicht linear.

D Ungelöste Probleme der Signalverarbeitung an Nervenzellen

1.) Der Einfluß der Ionenströme bei der Summation von postsynaptischen Potentialen muß näher untersucht werden, um quantitative Aussagen für die Kennlinien des Motoneurons zu gewinnen.

2.) Die funktionale und geometrische Gliederung der Zellmembran ist noch so gut wie unbekannt.

3.) Es bedarf einer Klärung, ob Hemmung durch den molekularen Transmitterrezeptor an der postsynaptischen Membran oder durch einen spezifischen hemmenden synaptischen Transmitter determiniert wird.

VII. Zusammenfassung

1.) Es wird ein Überblick über die Ergebnisse der Synapsenphysiologie aufgrund von Messungen am Reflexbogen und an der einzelnen Zelle gegeben.

2.) Die Methodik der intrazellulären Registrierung postsynaptischer Potentiale wird beschrieben.

3.) Es werden Originalregistrierungen von postsynaptischen Potentialen bei Reizung von peripheren Nerven, von Hinterwurzelfilamenten und von Rückenmarksbahnen besprochen.

4.) Für die (heteronyme) Summation monosynaptischer EPSPs bei Reizung zweier getrennter Eingänge gilt in weitem Bereich Linearität.

5.) Die Summation von IPSPs erfolgt nicht linear.

6.) Bei Reizung zweier getrennter Eingänge ausgelöste (heteronyme) postsynaptische Potentiale mit polysynaptischer Komponente summieren sich nichtlinear.

7.) Bei polysynaptisch ausgelösten postsynaptischen Potentialen verläuft die Abweichung der relativen Amplitude des Test-EPSP von der algebraischen Summation ähnlich wie die Repolarisationsphase des konditionierenden Potentiales.

8.) Es wird der Einfluß von Ionenströmen und Membranleitfähigkeiten auf die Summation postsynaptischer Potentiale diskutiert.

9.) Bei der Summation postsynaptischer Potentiale kommt es zur Kompensation entgegengesetzt wirkender Ionenströme an der Zellmembran.

10.) Für die Summation von postsynaptischen Potentialen ist wahrscheinlich die Lokalisation der Synapsen von Bedeutung.

VIII. Literaturverzeichnis

1. ADRIAN, E. D. und A. FORBES: "The All-or-nothing Response of Sensory Nerve Fibres", J. Physiol. 56, 301 (1922)

2. BALTHASAR, K.: "Morphologie der spinalen Tibialis- und Peronaeus-Kerne bei der Katze: Topographie, Architektonik, Axon- und Dendritenverlauf der Motoneurone in den Segmenten L 6 bis S 2". Arch. Psychiatr. und Zeitschr. Neurologie, 188, 345 - 378 (1952)

3. BERNSTEIN, J.: "Die Thermoströme des Muskels und die 'Membrantheorie' der bioelektrischen Ströme". Pflüg. Arch. 131, 589 - 600 (1910)

4. BRAVO-REY, M., O. J. GRÜSSER und K. D. KOSSOW: "Integrative Function of Nerve Cells: Spatial and Temporal Summation of EPSPs and IPSPs in Motoneurones", Vortrag: 6th International Congress of Elektroencephalography and Clinical Neurophysiology of the International League against Epilepsy, Wien (1965)

5. BRAVO-REY, M., M. LAUFER und O. J. GRÜSSER: "Eingangs-Ausgangs-Relationen spinaler Motoneurone", Pflüg. Arch. 279, Abstr. 31 (1964)

6. BROOK, L.G., J.S. COOMBS und J.C. ECCLES: "The Recording of Potentials from Motoneurones with an Intracellular Electrode", J. Physiol. 117, 431 - 460 (1952)

7. BROOK, L.G., J.S. COOMBS und J.C. ECCLES: "Intracellular Recording from Antidronically Activated Motoneurones", J. Physiol., 122, 429 - 461 (1953)

8. BULLOCK, T.H.: "Mechanisms of Integration" in: BULLOCK, T.H. und C.A. HORRIDGE: "Structure and Function of the Nervous System of Invertebrates", 1st ed. W.H. Freemann and Company, San Francisco and London (1965), Vol. I, 798 Seiten

9. CAJAL, RAMÔN y: "Histologie du système nerveux de l'homme et des vertèbres", Vol. I, Maloine, Paris (1909), 986 Seiten.

10. CREED, R.S., D. DENNY-BROWN, J.C. ECCLES, E.G.T. LIDDEL und C.S. SHERRINGTON: "Reflex Activity of the Spinal Cord", 1. Auflage, Oxford University Press, Humphrey Milford, London (1932) 183 Seiten, Photomechanischer Neudruck 1938

11. CURTIS, D.R. und J.C. ECCLES: "The Time Courses of Excitatory and Inhibitory Synaptic Actions", J. Physiol. 145, 3, Seite 529 - 546 (1959)

12. DALE, H.H.: "Pharmacology and nerve endings", Proc. roy. Soc. Med. 28, 319 - 332 (1935)

13. DESCARTES: "De Homine", Schuyl, Leiden 1662, de la Forge, Amsterdamm 1677, zitiert nach Sherrington 1906

14. ECCLES, J.C.: "The Physiology of Nerve Cells", 1. Auflage, The John Hopkins Press, Baltimoore 1957, 270 Seiten (dort ausführliches Literaturverzeichnis)

15. ECCLES, J.C.: "The Physiology of Synapses", 1. Auflage Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1964, 316 Seiten (dort ausführliches Literaturverzeichnis)

16. ECCLES, J.C., R.M. ECCLES and M. ITO: "Effects of intracellular potassium and sodium injections on the inhibitory postsynaptic potential", Proc. roy. Soc. B (1964) (Zit. n. ECCLES 1964)

17. ECCLES, J.C., R.M. ECCLES and A. LUNDBERG, unveröffentlichte Beobachtungen, zitiert nach ECCLES 1964, Seite 40

18. FADIGA, E. und J.M. BROOKHART: "Interactions of Excitatory Postsynaptic Potentials Generated at Different Sites on the Frog Motoneuron", J. Neurophysiol. 25, 790 - 804 (1962)

19. FOREL, A.: "Einige hirnanatomische Betrachtungen und Ergebnisse", Arch. Psychiatr. Nervenkr., Bd. 18, 162-198 (1887)

20. FOSTER, M. und C.S. SHERRINGTON: "Textbook of Physiology" III, London 1897, zitiert nach SHERRINGTON 1906

21. GRANIT, R., J.O. KELLERTH und T.D. WILLIAMS: "Intracellular Aspects of Stimulating Motoneurones by Muscle Stretch", J. Physiol., 174, 435 - 452 (1964 a)

22. GRANIT, R., J.O. KELLERTH und T.D. WILLIAMS: "Adjacent and Remote Post-Synaptic Inhibition in Motoneurones Stimulated by Muscle Stretch", J. Physiol., 174,453-472 (1964 b)

23. GRÜSSER, O.J., und M. BRAVO-REY: "Postsynaptische Erregung und Hemmung", Pflüg. Arch. 279 (1964) Abstr.

24. GRÜSSER, O.J. und U. GRÜSSER-CORNEHLS: "Die Signalübertragung durch Nervenzellen", Dtsch. med. Wschr. 89, 1235 - 1041 und 1080 - 1085 (1964). (Dort ausführliches Literaturverzeichnis)

25. GRÜSSER, O.J. und K.D. KOSSOW: "Hemmung an Motoneuronen", Pflüg. Arch. 281 (1964) Abstr.

26. HAAS, J.: "Die Physiologie der Nervenzelle", 1. Auflage Gebr. Bornträger, Berlin (1962), 327 Seiten

27. HERING, H.E. und C.S. SHERRINGTON: "Über Hemmung der Contraktion willkürlicher Muskeln bei elektrischer Reizung der Großhirnrinde.", Pflüg. Arch. 68, 222 - 228 (1897)

28. HIS, W.: "Zur Geschichte des menschlichen Rückenmarkes und der Nervenwurzeln", Leipzig (1886), zitiert nach ECCLES, J. C. (1964)

29. HIS, W.: "Die Neuroblasten und deren Entstehung im embryonalen Marke", Abh. d. math. physik. Kl. d. sächs. Ak. d. Wiss., Bd. 15, 311 - 372 (1889)

30. HODGKIN, A.L. and A.F. HUXLEY: "Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant-axon of Loligo", J. Physiol. 116, 449 - 506 (1952)

31. HODGKIN, A.L., A.F. HUXLEY and B. KATZ: "Measurements of current-voltage-relations in the membrane of the giant-axon of Loligo", J. Physiol. 116, 424 - 448 (1952)

32. HOFFMANN, P.: "Untersuchung über die Eigenreflexe menschlicher Muskeln", 1. Auflage, 106 Seiten, Springer, Berlin, 1922,

33. HOFFMANN, P.: "Die Untersuchung der Reflexzeit" in ABDERHALDEN's Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. V., Teil 5 B, Heft 3, Urban und Schwarzenberg, Berlin-Wien, 1924

34. HUXLEY, A.F.: "Electrical processes in nerve conduction" in: "Ion transport across membranes", Seite 23 - 34, Herausgeber: H. CLARKE, Academic Press, New York (1954) 298 Seiten.

35. JENIK, F. und H. HOEHNE: "Über die Impulsverarbeitung eines mathematischen Neuronmodelles", Kybernetik, 3,3, Seite 109 bis 128 (1966)

36. KOSSOW, K.D., O.J. GRÜSSER und M. BRAVO-REY: "Die Integrationsfunktion von Nervenzellen", Vortrag auf der Tagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Kybernetik, Kiel (1965), Fortschritte der Kybernetik, Oldenbourg, München (1966)

37. KOSSOW, K.D., H. REITER und O.J. GRÜSSER: "Über die Summation von hemmenden und erregenden Membranprozessen an Vorderhornzellen", Pflüg. Arch. 281 (1964) Abstr.

38. KÜPFMÜLLER, K. und F. JENIK: "Über die Nachrichtenverarbeitung in der Nervenzelle", Kybernetik 1, 1 Seite 1 - 6 (1961)

39. PALADE, G.E. und S.L. PALAY: "Electron Microscope Observations of Interneuronal and Neuromuscular Synapses" Anat. Rec. 118, 335 - 336 (1954)

40. PALAY, S.L. und G.E. PALADE: "The Fine Structure of Neurones", J. Biophy. Biochem. Cytology, 1, 69 - 88 (1955)

41. SETSCHENOW, J. (1863 a, b; 1864, 1865), zitiert nach SHERRINGTON 1906

42. SHERRINGTON, C.S.: "The Integrative Action of the Nervous System", 1. Auflage, Yale University Press, New Haven, (1906), 2. Auflage 1947 (dort ausführliches Literaturverzeichnis)

43. WALDEYER, H.W.G.: "Über einige neuere Forschungen im Gebiete der Anatomie des Nervensystems", Dtsch. Med. Wschr. 17, 1213 - 1218 (1891)

44. WUNDT, W.: "Grundzüge der physiologischen Psychologie", 5. Auflage, Leipzig 1902, Bd. 1, S. 85.

Das Thema dieser Arbeit wurde mir von Herrn Priv.-Doz. Dr.-med. O.J. Grüsser gestellt. Er wurde nicht müde, Ergebnisse und Einzelfragen zu diskutieren und mich in die umfangreiche und schwierige Methodik der intrazellulären Ableitung einzuführen.

Frau Dr. M. C. Bravo-Rey war an den meisten Versuchen beteiligt und stellte ihre Hilfe auch bei der Versuchsvorbereitung sowie beim Ausmessen der Registrierungen zur Verfügung.

Frl. R. Sasowski, Frl. W. Przyborowski und Frau A. Thiele waren abwechselnd als technische Assistentinnen an den oft sehr langen Versuchen beteiligt.

Allen sei für ihre wertvolle Hilfe und kollegiale Unterstützung auch an dieser Stelle gedankt.

Die Versuche wurden durch eine Sachbeihilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen des Kybernetik-Schwerpunktprogrammes an Dr. Grüsser finanziell ermöglicht (GR 161/3 - 7).

Lebenslauf

Am 25. September 1941 wurde ich als Sohn des Arztes Dr.med. Kurt Kossow und seiner Ehefrau, der Ärztin Dr.med. Margarethe Kossow, geb. Nülle in Stolzenau, Kreis Nienburg, geboren.

Ich wuchs bei meinen Großeltern in Schlüsselburg / Weser auf, ging dort zur Grundschule, besuchte ab 1952 das humanistische Gymnasium in Minden und von 1955 bis zur Reifeprüfung im Jahre 1961 das Gymnasium am Barkhof in Bremen.

Vom Sommersemester 1961 ab studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin. 1964 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und erhielt anschließend von Herrn Priv. Doz. Dr. med. O. J. Grüsser das Thema für meine Doktorarbeit.

1967 beendete ich das Studium mit der ärztlichen Prüfung und arbeitete anschließend als Medizinalassistent in der Städtischen Nervenklinik Bremen.
Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent an der II. Medizinischen Universitätsklinik der Freien Universität Berlin tätig.

Fred Höpfner · Dissertationsdruck · 1 Berlin 12 · Pestalozzistr. 105 · Tel. 318885